

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391170 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 487/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.18

(54) ИНГИБИТОРЫ FGFR И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/115,319

(72) Изобретатель:

(32) 2020.11.18

Лескарбо Андре (US), Бимиш-Кук  
Джетро, Прентис Зои, Кендалл

(33) US

(86) PCT/US2021/072480

Томас, Дюма Аарон, Айзек Элизабет,  
Тринчера Пьера, Жураковский

(87) WO 2022/109577 2022.05.27

(71) Заявитель:

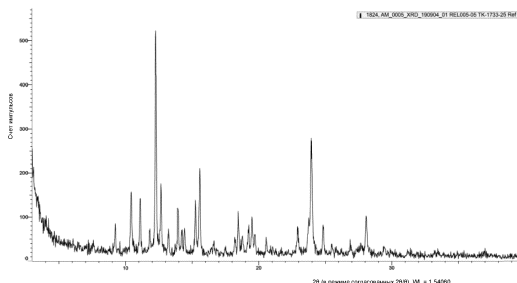
Александр, Сулейман Осама (GB)

РЕЛЭЙ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится, в частности, к кристаллическим формам N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида, его солей, его сокристаллов и их вариантов.



202391170

A1

A1

202391170

## ИНГИБИТОРЫ FGFR И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/115,319, поданной 18 ноября 2020 года, полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, состоящие из внеклеточного лиганд-связывающего домена и внутриклеточного тирозинкиназного домена. Связывание лигандов FGF приводит к димеризации рецептора и конформационному изменению во внутриклеточном домене, что приводит к межмолекулярному трансфосфорилированию киназного домена и внутриклеточного хвоста. Фосфорилированные остатки выступают в качестве стыковочных участков (докинг-сайтов) для адаптерных белков, которые стимулируют нисходящие сигнальные каскады, определяющие различные виды клеточного поведения, включая пролиферацию, выживаемость, дифференцировку, миграцию и ангиогенез. Дерегуляция передачи сигнала FGFR может происходить в результате амплификации или слияния гена *FGFR*, миссенс-мутаций в гене *FGFR*, сверхэкспрессии рецептора, возникающей в результате нарушенной регуляции эпигенетических и/или транскрипционных регуляторов, или повышенной регуляции FGF лигандов в микроокружении опухоли. Рецепторы FGFR экспрессируются на многих типах клеток; так, aberrантную передачу сигнала FGFR связывают с онкогенезом, прогрессированием опухоли и резистентностью к терапии у многих видов опухолей. Подробный обзор по теме передачи сигнала FGFR см. в публикации N. Turner and R. Grose, *Nat. Rev. Cancer* 2010, 10:116-129 и цитируемой в ней литературе.

[0003] Универсальные (pan-FGFR1-3) ингибиторы вызывали клинические ответы при различных видах рака с измененными формами FGFR, однако специфическая в отношении мишени внеопухолевая токсичность ограничивает дозировку этих ингибиторов. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов такого «pan-FGFR» ингибирования является гиперфосфатемия. Регуляцию фосфатной реабсорбции

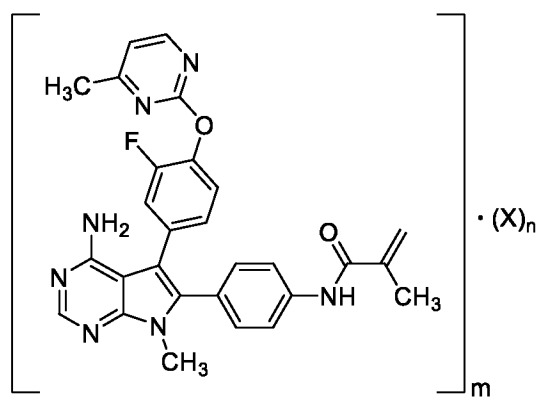
опосредуют рецепторы FGFR3 и FGFR1. Таким образом, существует потребность в FGFR-селективных ингибиторах, не затрагивающих FGFR1. См. также J. Gattineni et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2014, 306:F351-F358 и X. Han et al., PLoS One 2016, 11:e0147845. Было показано, что раковые заболевания, при которых имеют место слияния гена *FGFR2*, а также раковые заболевания, связанные с амплификацией гена *FGFR2* и/или мутациями, активирующими ген *FGFR2*, отвечают на pan-FGFR-ингибирование, однако низкие значения и длительность ответов указывают на ограничения, связанные с токсичностью. Таким образом, существует потребность в соединениях, представляющих собой FGFR2-селективные ингибиторы, и способах лечения рака и других заболеваний с помощью этих соединений. Обзоры по pan-FGFR1-3 ингибиторам и клиническим ответам на них см. в публикациях I. S. Babina and N.C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17:318-332 и M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16:105-122, а также в цитируемой в них литературе.

**[0004]** Полиморфизм представляет собой способность вещества кристаллизоваться в более чем одной кристаллической структуре. Характер кристаллизации, или полиморфизм, могут оказывать влияние на многие аспекты твердофазных свойств фармацевтической субстанции. Кристаллическая форма вещества может значительно отличаться от его аморфной формы, а разные кристаллические формы могут значительно отличаться друг от друга по многим показателям, включая растворимость, скорость растворения и/или биодоступность. Обычно бывает трудно заранее предсказать, будет ли конкретно взятое соединение в твердом состоянии образовывать различные кристаллические формы. Еще труднее предсказать физические свойства этих твердофазных кристаллических форм. Кроме того, может оказаться предпочтительным иметь кристаллическую форму терапевтического агента для определенных лекарственных форм, например, лекарственных форм, подходящих для подкожного применения.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0005]** Настоящее изобретение в целом относится к соединениям формул I-IV и их сольватам, а также к их кристаллическим формам.

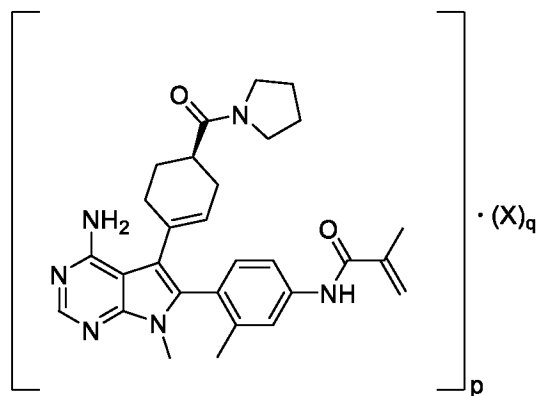
**[0006]** Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение Формулы (I)



(I)

или его сольват, где каждый из X, m и n независимо является таким, как это определено и описано в вариантах реализации изобретения, представленных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединение Формулы (I) или его сольват представляет собой кристаллическую форму согласно описанию в настоящей заявке.

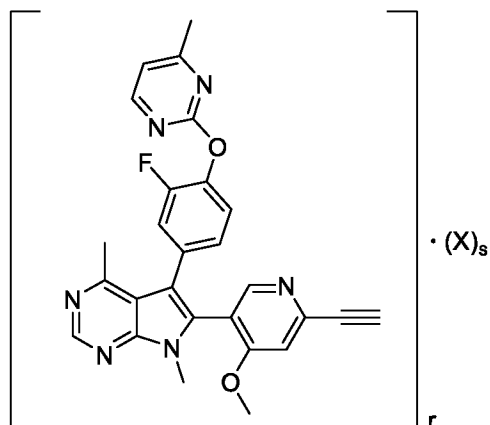
**[0007]** Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение Формулы (II)



(II)

или его сольват, где каждый из X, p и q независимо является таким, как это определено и описано в вариантах реализации изобретения, представленных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединение Формулы (II) или его сольват представляет собой кристаллическую форму согласно описанию в настоящей заявке.

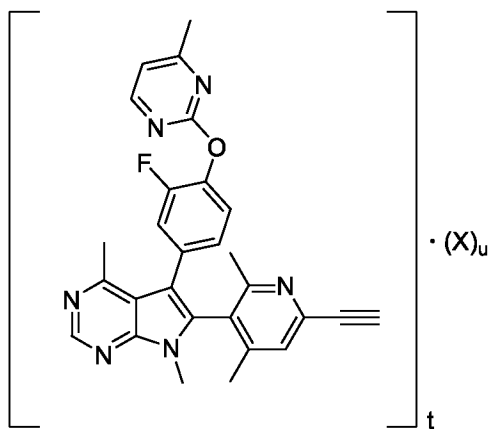
**[0008]** Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение Формулы (III)



(III)

или его сольват, где каждый из X, r и s независимо является таким, как это определено и описано в вариантах реализации изобретения, представленных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединение Формулы (III) или его сольват представляет собой кристаллическую форму согласно описанию в настоящей заявке.

**[0009]** Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение Формулы (IV)



(IV)

или его сольват, где каждый из X, t и u независимо является таким, как это определено и описано в вариантах реализации изобретения, представленных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединение Формулы (IV) или его сольват представляет собой кристаллическую форму согласно описанию в настоящей заявке.

[0010] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его сольват, или кристаллическую форму согласно описанию в настоящем документе и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0011] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ применения соединения или его сольвата, или кристаллической формы, или его фармацевтической композиции, согласно описанию в настоящем документе, для ингибирования активности FGFR2 и для лечения расстройства, заболевания и/или состояния согласно описанию в настоящем документе.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0012] На Фиг. 1А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения I-1.

[0013] На Фиг. 1В представлена характеристика Формы А Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

[0014] На Фиг. 1С представлена характеристика Формы А Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).

[0015] На Фиг. 1D представлена характеристика Формы А Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).

[0016] На Фиг. 2А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы В Соединения I-1.

[0017] На Фиг. 2В представлена характеристика Формы В Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

[0018] На Фиг. 2С представлена характеристика Формы В Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).

[0019] На Фиг. 2D представлена характеристика Формы В Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).

[0020] На Фиг. 3А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы С Соединения I-1.

[0021] На Фиг. 3В представлена характеристика Формы С Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

[0022] На Фиг. 3С представлена характеристика Формы С Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).

- [0023] На Фиг. 3D представлена характеристика Формы С Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).
- [0024] На Фиг. 4А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы D Соединения I-1.
- [0025] На Фиг. 4В представлена характеристика Формы D Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
- [0026] На Фиг. 4С представлена характеристика Формы D Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).
- [0027] На Фиг. 4D представлена характеристика Формы D Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).
- [0028] На Фиг. 4Е показана характеристика Формы D Соединения I-1, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (<sup>1</sup>H ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [0029] На Фиг. 5А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы E Соединения I-1.
- [0030] На Фиг. 5В представлена характеристика Формы E Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
- [0031] На Фиг. 6А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы F Соединения I-1.
- [0032] На Фиг. 6В представлена характеристика Формы F Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
- [0033] На Фиг. 6С представлена характеристика Формы F Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).
- [0034] На Фиг. 6D представлена характеристика Формы F Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).
- [0035] На Фиг. 7А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы G Соединения I-1.
- [0036] На Фиг. 7В представлена характеристика Формы G Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
- [0037] На Фиг. 7С представлена характеристика Формы G Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).
- [0038] На Фиг. 7D представлена характеристика Формы G Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).
- [0039] На Фиг. 8А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы H Соединения I-1.

- [0040] На Фиг. 8В представлена характеристика Формы Н Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
- [0041] На Фиг. 8С представлена характеристика Формы Н Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).
- [0042] На Фиг. 8D представлена характеристика Формы Н Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).
- [0043] На Фиг. 9А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы I Соединения I-1.
- [0044] На Фиг. 9В представлена характеристика Формы I Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
- [0045] На Фиг. 9С представлена характеристика Формы I Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).
- [0046] На Фиг. 9D представлена характеристика Формы I Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).
- [0047] На Фиг. 9Е показана характеристика Формы I Соединения I-1, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [0048] На Фиг. 10А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы J Соединения I-1.
- [0049] На Фиг. 10В представлена характеристика Формы J Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
- [0050] На Фиг. 10С представлена характеристика Формы J Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).
- [0051] На Фиг. 10D представлена характеристика Формы J Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).
- [0052] На Фиг. 11А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы K Соединения I-1.
- [0053] На Фиг. 11В представлена характеристика Формы K Соединения I-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
- [0054] На Фиг. 11С представлена характеристика Формы K Соединения I-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).
- [0055] На Фиг. 11D представлена характеристика Формы K Соединения I-1, полученная посредством методики динамической сорбции паров (DVS).



- [0056] На Фиг. 12 показаны процедуры получения Дифрактограмм 1-11, соответствующих Формам А-К Соединения I-1. Дифрактограмма 1 соответствует Форме А. Дифрактограмма 2 соответствует Форме В. Дифрактограмма 3 соответствует Форме С. Дифрактограмма 4 соответствует Форме D. Дифрактограмма 5 соответствует Форме Е. Дифрактограмма 6 соответствует Форме F. Дифрактограмма 7 соответствует Форме G. Дифрактограмма 8 соответствует Форме H. Дифрактограмма 9 соответствует Форме I. Дифрактограмма 10 соответствует Форме J. Дифрактограмма 11 соответствует Форме K.
- [0057] На Фиг. 13А показаны рентгеновские Дифрактограммы 1-5 (для Форм А-Е) Соединения I-2 (свободного основания).
- [0058] На Фиг. 13В представлена рентгеновская дифрактограмма Формы В Соединения I-2 (свободного основания)
- [0059] На Фиг. 13С показана характеристика Формы В Соединения I-2, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D<sub>6</sub>-ДМСО при 400 МГц.
- [0060] На Фиг. 13D показаны характеристики Формы В Соединения I-2, полученные посредством термогравиметрического анализа (ниже) и дифференциальной сканирующей калориметрии (выше).
- [0061] На Фиг. 13Е показана рентгеновская дифрактограмма Формы В Соединения I-2 до и после статического хранения при 40°C и 75% относительной влажности и при 25°C и 97% относительной влажности.
- [0062] На Фиг. 14А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения I-3 (соли с HBr) до и после одной недели хранения при 40°C и 75% относительной влажности.
- [0063] На Фиг. 14В показана характеристика Формы А Соединения I-3, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D<sub>6</sub>-ДМСО при 400 МГц.
- [0064] На Фиг. 14С показаны характеристики Формы А Соединения I-3, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).

- [0065] На Фиг. 15А показана рентгеновская дифрактограмма Формы В Соединения I-4 (сульфатной соли) до и после одной недели хранения при 40°C и 75% относительной влажности.
- [0066] На Фиг. 15В показана характеристика Формы В Соединения I-4, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-ДМСО при 400 МГц.
- [0067] На Фиг. 15С показаны характеристики Формы В Соединения I-4, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [0068] На Фиг. 16А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения I-5 (п-тозилатной соли) до и после одной недели хранения при 40°C и 75% относительной влажности.
- [0069] На Фиг. 16В показана характеристика Формы А Соединения I-5, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-ДМСО при 400 МГц.
- [0070] На Фиг. 16С показаны характеристики Формы А Соединения I-5, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [0071] На Фиг. 17А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения I-6 (мезилатной соли) до и после одной недели хранения при 40°C и 75% относительной влажности.
- [0072] На Фиг. 17В показана характеристика Формы А Соединения I-6, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-ДМСО при 400 МГц.
- [0073] На Фиг. 17С показаны характеристики Формы А Соединения I-6, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [0074] На Фиг. 18А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения I-7 (безилатной соли) до и после одной недели хранения при 40°C и 75% относительной влажности.

- [0075] На Фиг. 18В показана характеристика **Формы А** Соединения I-7, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-ДМСО при 400 МГц.
- [0076] На Фиг. 18С показаны характеристики **Формы А** Соединения I-7, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [0077] На Фиг. 19А показана рентгеновская дифрактограмма **Формы А** Соединения I-8 (малеатной соли) до и после одной недели хранения при 40°C и 75% относительной влажности.
- [0078] На Фиг. 19В показана характеристика **Формы А** Соединения I-8, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-ДМСО при 400 МГц.
- [0079] На Фиг. 19С показаны характеристики **Формы А** Соединения I-8, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [0080] На Фиг. 20 показана рентгеновская дифрактограмма **Формы А** сокристалла фумаровой кислоты с Соединением I-2.
- [0081] На Фиг. 21 показана рентгеновская дифрактограмма **Формы А** сокристалла малоновой кислоты с Соединением I-2.
- [0082] На Фиг. 22 показана рентгеновская дифрактограмма **Формы А** сокристалла бензойной кислоты с Соединением I-2.
- [0083] На Фиг. 23 показана рентгеновская дифрактограмма **Формы А** сокристалла бензамида с Соединением I-2.
- [0084] На Фиг. 24А показана рентгеновская дифрактограмма **Формы А** Соединения II-1 (свободного основания)
- [0085] На Фиг. 24В показана характеристика **Формы А** Соединения II-1, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-ДМСО при 400 МГц.
- [0086] На Фиг. 24С представлена характеристика **Формы А** Соединения II-1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

- [0087] На Фиг. 24D представлена характеристика Формы А Соединения II-1, полученная посредством термогравиметрического анализа (TGA).
- [0088] На Фиг. 24E показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения II-1 до (ниже) и после (выше) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [0089] На Фиг. 25А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы В Соединения II-1 (свободного основания).
- [0090] На Фиг. 25В показана характеристика Формы В Соединения II-1, полученная посредством методики 1Н ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-ДМСО при 400 МГц.
- [0091] На Фиг. 25С показаны характеристики Формы В Соединения II-1, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [0092] На Фиг. 25D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы В Соединения II-1 до (ниже) и после (выше) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [0093] На Фиг. 26А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения II-2 (гидрохлоридной соли).
- [0094] На Фиг. 26В показана характеристика Формы А Соединения II-2, полученная посредством методики 1Н ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-ДМСО при 400 МГц.
- [0095] На Фиг. 26С показаны характеристики Формы А Соединения II-2, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [0096] На Фиг. 26D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения II-2 до (ниже) и после (выше) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [0097] На Фиг. 27А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения II-3 (гидробромидной соли).

- [0098] На Фиг. 27В показана характеристика Формы А Соединения II-3, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [0099] На Фиг. 27С показаны характеристики Формы А Соединения II-3, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00100] На Фиг. 27D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения II-3 до (ниже) и после (выше) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00101] На Фиг. 28А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения II-4 (тозилатной соли).
- [00102] На Фиг. 28В показана характеристика Формы А Соединения II-4, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00103] На Фиг. 28С показаны характеристики Формы А Соединения II-4, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00104] На Фиг. 28D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения II-4 до (ниже) и после (выше) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00105] На Фиг. 29А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения II-5 (мезилатной соли).
- [00106] На Фиг. 29В показана характеристика Формы А Соединения II-5, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00107] На Фиг. 29С показаны характеристики Формы А Соединения II-5, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00108] На Фиг. 30А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения II-6 (безилатной соли).

- [00109] На Фиг. 30В показана характеристика Формы А Соединения II-6, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1H ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00110] На Фиг. 30С показаны характеристики Формы А Соединения II-6, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00111] На Фиг. 30D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения II-6 до (ниже) и после (выше) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00112] На Фиг. 31А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения II-7 (фумаратной соли).
- [00113] На Фиг. 31В показана характеристика Формы А Соединения II-7, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1H ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00114] На Фиг. 31С показаны характеристики Формы А Соединения II-7, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00115] На Фиг. 31D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения II-7 до (ниже) и после (выше) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00116] На Фиг. 32А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения III-1 (свободного основания)
- [00117] На Фиг. 32В показана характеристика Формы А Соединения III-1, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1H ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00118] На Фиг. 32С показаны характеристики Формы А Соединения III-1, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00119] На Фиг. 32D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения III-1 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.

- [00120] На Фиг. 33А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы В Соединения III-1 (свободного основания).
- [00121] На Фиг. 33В показана характеристика Формы В Соединения III-1, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00122] На Фиг. 33С показаны характеристики Формы В Соединения III-1, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00123] На Фиг. 33D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы В Соединения III-1 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00124] На Фиг. 34А представлена рентгеновская дифрактограмма Формы С Соединения III-1 (свободного основания).
- [00125] На Фиг. 34В показана характеристика Формы С Соединения III-1, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00126] На Фиг. 34С показаны характеристики Формы С Соединения III-1, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00127] На Фиг. 34D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы С Соединения III-1 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00128] На Фиг. 35А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения III-2 (гидрохлоридной соли).
- [00129] На Фиг. 35В показана характеристика Формы А Соединения III-2, полученная посредством методики <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00130] На Фиг. 35С показаны характеристики Формы А Соединения III-2, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).

- [00131] На Фиг. 35D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения III-2 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00132] На Фиг. 36A представлена рентгеновская дифрактограмма Формы В Соединения III-2 (гидрохлоридной соли).
- [00133] На Фиг. 36B показана характеристика Формы В Соединения III-2, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00134] На Фиг. 36C показаны характеристики Формы В Соединения III-2, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00135] На Фиг. 36D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы В Соединения III-2 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00136] На Фиг. 37A представлены рентгеновские дифрактограммы смеси Формы С и Формы Е (выше) и отдельно Формы С (ниже) Соединения III-2 (гидрохлоридной соли).
- [00137] На Фиг. 37B показана характеристика смеси Формы С и Формы Е Соединения III-2, полученная посредством  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00138] На Фиг. 37C показана характеристика смеси Формы С и Формы Е Соединения III-2, полученная посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00139] На Фиг. 37D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма смеси Формы С и Формы Е Соединения III-2 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00140] На Фиг. 38A представлена рентгеновская дифрактограмма Формы D Соединения III-2 (гидрохлоридной соли).
- [00141] На Фиг. 38B показана характеристика Формы D Соединения III-2, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.



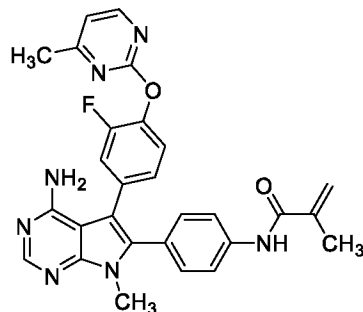
- [00142] На Фиг. 38С показаны характеристики Формы D Соединения III-2, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00143] На Фиг. 38D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы D Соединения III-2 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00144] На Фиг. 39А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения III-3 (гидробромидной соли).
- [00145] На Фиг. 39В показана характеристика Формы А Соединения III-3, полученная посредством методики 1Н ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00146] На Фиг. 39С показаны характеристики Формы А Соединения III-3, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00147] На Фиг. 39D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения III-3 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00148] На Фиг. 40А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения III-4 (сульфатной соли).
- [00149] На Фиг. 40В показана характеристика Формы А Соединения III-4, полученная посредством методики 1Н ядерного магнитного резонанса (1Н ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00150] На Фиг. 40С показаны характеристики Формы А Соединения III-4, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00151] На Фиг. 40D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения III-4 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00152] На Фиг. 41А показаны рентгеновские дифрактограммы Формы В (ниже) и Формы А (выше) Соединения III-4 (сульфатной соли).

- [00153] На Фиг. 41В показана характеристика Формы А Соединения III-4, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00154] На Фиг. 41С показаны характеристики Формы А Соединения III-4, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00155] На Фиг. 41D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения III-4 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00156] На Фиг. 42А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения III-5 (мезилатной соли).
- [00157] На Фиг. 42В показана характеристика Формы А Соединения III-5, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00158] На Фиг. 42С показаны характеристики Формы А Соединения III-5, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00159] На Фиг. 42D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения III-5 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00160] На Фиг. 43А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения III-6 (тарtratной соли).
- [00161] На Фиг. 43В показана характеристика Формы А Соединения III-6, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00162] На Фиг. 43С показаны характеристики Формы А Соединения III-6, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00163] На Фиг. 43D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения III-6 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.

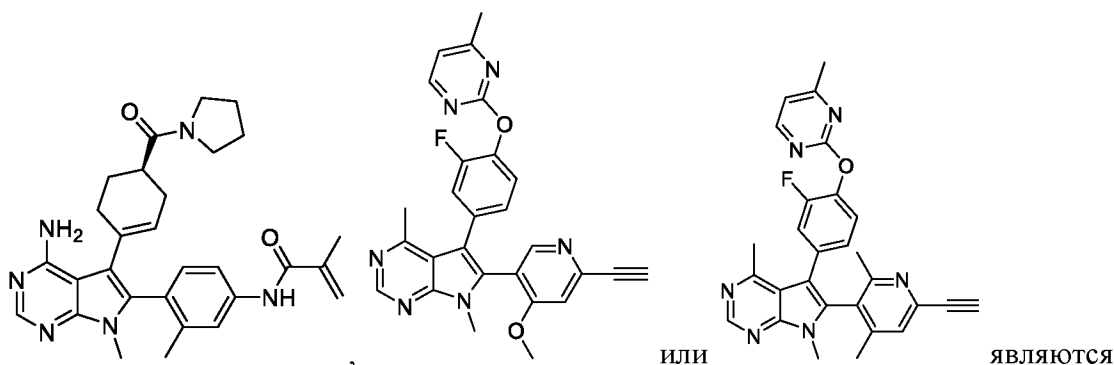
- [00164] На Фиг. 44А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения IV-1 (свободного основания)
- [00165] На Фиг. 44В показана характеристика Формы А Соединения IV-1, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00166] На Фиг. 44С показаны характеристики Формы А Соединения IV-1, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00167] На Фиг. 44D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения IV-1 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00168] На Фиг. 45А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения IV-2 (гидрохлоридной соли).
- [00169] На Фиг. 45В показана характеристика Формы А Соединения IV-2, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00170] На Фиг. 45С показаны характеристики Формы А Соединения IV-2, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00171] На Фиг. 45D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения IV-2 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00172] На Фиг. 46А показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения IV-3 (тозилатной соли).
- [00173] На Фиг. 46В показана характеристика Формы А Соединения IV-3, полученная посредством методики  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00174] На Фиг. 46С показаны характеристики Формы А Соединения IV-3, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).

- [00175] На Фиг. 46D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения IV-3 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00176] На Фиг. 47A представлена рентгеновская дифрактограмма Формы В Соединения IV-3 (тозилатной соли).
- [00177] На Фиг. 47B показана характеристика Формы В Соединения IV-3, полученная посредством методики 1H ядерного магнитного резонанса (1H ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00178] На Фиг. 48A показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения IV-4 (мезилатной соли).
- [00179] На Фиг. 48B показана характеристика Формы А Соединения IV-4, полученная посредством методики 1H ядерного магнитного резонанса (1H ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00180] На Фиг. 48C показаны характеристики Формы А Соединения IV-4, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00181] На Фиг. 48D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения IV-4 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.
- [00182] На Фиг. 49A показана рентгеновская дифрактограмма Формы А Соединения IV-5 (безилатной соли).
- [00183] На Фиг. 49B показана характеристика Формы А Соединения IV-5, полученная посредством методики 1H ядерного магнитного резонанса (1H ЯМР) в D6-DMCO при 400 МГц.
- [00184] На Фиг. 49C показаны характеристики Формы А Соединения IV-5, полученные посредством термогравиметрического анализа (выше) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ниже).
- [00185] На Фиг. 49D показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма Формы А Соединения IV-5 до (выше) и после (ниже) хранения при 40°C и 75% RH в течение 7 суток.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

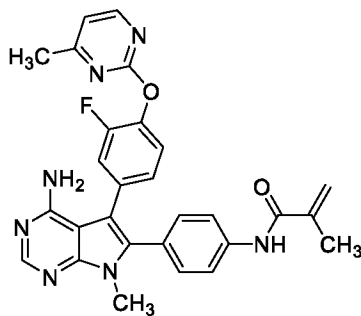


[00186] Было обнаружено, что соединения формул:



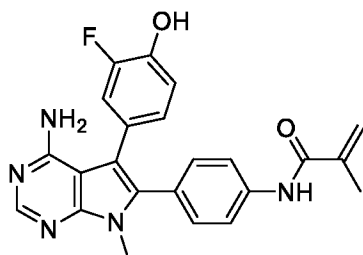
ингибиторами FGFR и подходят для лечения расстройств, заболеваний и/или состояний, например, «опосредованных FGFR2» расстройств, заболеваний и/или состояний согласно описанию в настоящей заявке. Было бы желательно предложить твердые формы указанных соединений (например, в виде свободного основания, или соли, или сольвата), которые бы обеспечивали такие характеристики, как улучшенная растворимость в воде, стабильность и легкость приготовления лекарственных форм.

[00187] Также было обнаружено, что оптимизированный способ получения может

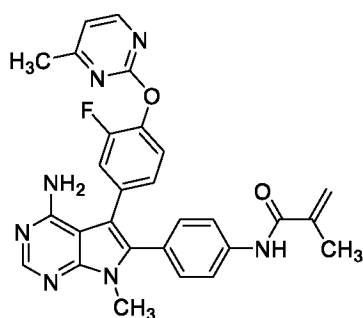


значительно повысить чистоту соединения

и снизить



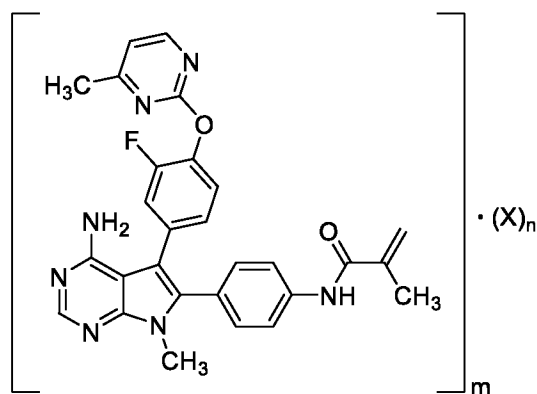
содержание примеси Соединения 6 **6** до уровней менее чем примерно 0,15 процента площади пика на хроматограмме жидкостной хроматографии (LCAP), как это показано в Примерах 1 и 2. Соответственно, соединение



, предложенное согласно настоящему изобретению, по существу не содержит примесей, например, таких как Соединение 6.

### Соединение Формулы (I)

[00188] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение Формулы (I)



(I)

или его сольват,

где

m равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9;

n равен 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 или 3, а

X представляет собой хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту или малеиновую кислоту.

**[00189]** Специалистам в данной области техники понятно, что кислотный фрагмент, обозначенный как «X», и N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламид соединены между собой посредством ионной связи, в результате чего образуется соединение Формулы (I). Также следует понимать, что когда n равен 0, фрагмент X отсутствует, указывая на то, что соединение Формулы (I) существует в виде «свободного основания», то есть «в свободном виде».

**[00190]** Подразумевается, что соединение Формулы (I) может существовать в различных физических формах. Например, соединение Формулы (I) может находиться в растворе, суспензии или в виде твердого вещества. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (I) находится в виде твердого вещества. Когда соединение Формулы (I) находится в виде твердого вещества, указанное соединение может быть аморфным веществом, кристаллическим веществом или их смесью. Примеры твердых форм более подробно описаны ниже.

**[00191]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение Формулы (I) может находиться в виде гидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение Формулы (I) может находиться в виде полугидрата.

**[00192]** В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 4. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 5. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 6. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 7. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 8. В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 9.

**[00193]** В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения n равен 1. В некоторых вариантах реализации

изобретения  $n$  равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равен 0,5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равен 1,5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равен 2,5.

**[00194]** В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой серную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой *p*-толуолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой бензолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой малеиновую кислоту.

**[00195]** В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма Соединения I, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения I, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I.

**[00196]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (I), или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (I), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (I), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40,



не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00197]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (I), или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 процентов площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (I), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (I), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

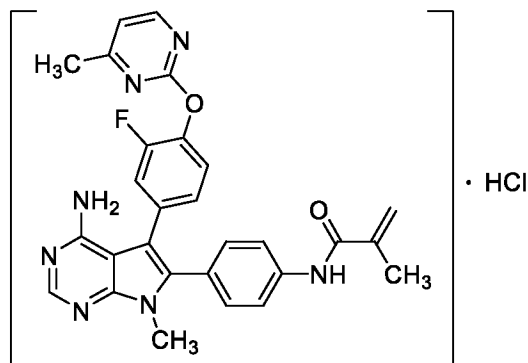
**[00198]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для соединения Формулы (I), также включает все его таутомерные формы. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод

заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00199]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена гидрохлоридная соль N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гидрохлоридная соль N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида представляет собой моногидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гидрохлоридная соль N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида представляет собой бисгидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гидрохлоридная соль N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида представляет собой трисгидрохлоридную соль.

### Соединение I-1

**[00200]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I-1



или его сольват.

**[00201]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1 представляет собой безводное твердое вещество.

**[00202]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1 представляет собой аморфное твердое вещество. В других вариантах реализации

изобретения Соединение I-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00203]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения I-1, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения I-1, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I-1.

**[00204]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00205]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно

общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00206]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для Соединения I-1, также включает все таутомерные формы Соединения I-1. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод заменен углеродом, обогащенными изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00207]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение I-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение I-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения I-1. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения I-1» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения I-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения I-1. В других вариантах реализации

настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения I-1.

**[00208]** Было установлено, что Соединение I-1 может существовать в различных твердых формах. Примеры таких форм включают полиморфы, такие как описанные здесь.

**[00209]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из примерно  $12,3^\circ 2\theta$ , примерно  $24,0^\circ 2\theta$  и примерно  $15,6^\circ 2\theta$ . В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из примерно  $12,3^\circ 2\theta$ , примерно  $24,0^\circ 2\theta$ , примерно  $15,6^\circ 2\theta$ , примерно  $12,7^\circ 2\theta$ , примерно  $10,4^\circ 2\theta$ , примерно  $11,1^\circ 2\theta$  и примерно  $15,2^\circ 2\theta$ . В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из примерно  $12,3^\circ 2\theta$ , примерно  $24,0^\circ 2\theta$ , примерно  $15,6^\circ 2\theta$ , примерно  $12,7^\circ 2\theta$ , примерно  $10,4^\circ 2\theta$ , примерно  $11,1^\circ 2\theta$  и примерно  $15,2^\circ 2\theta$ . В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из примерно  $12,3^\circ 2\theta$ , примерно  $24,0^\circ 2\theta$ , примерно  $15,6^\circ 2\theta$ , примерно  $12,7^\circ 2\theta$ , примерно  $10,4^\circ 2\theta$ , примерно  $11,1^\circ 2\theta$  и примерно  $15,2^\circ 2\theta$ . В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из примерно  $12,3^\circ 2\theta$ , примерно  $24,0^\circ 2\theta$ , примерно  $15,6^\circ 2\theta$ , примерно  $12,7^\circ 2\theta$ , примерно  $10,4^\circ 2\theta$ , примерно  $11,1^\circ 2\theta$  и примерно  $15,2^\circ 2\theta$ . В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована

рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из примерно  $12,3^\circ 2\theta$ , примерно  $24,0^\circ 2\theta$ , примерно  $15,6^\circ 2\theta$ , примерно  $12,7^\circ 2\theta$ , примерно  $10,4^\circ 2\theta$ , примерно  $11,1^\circ 2\theta$  и примерно  $15,2^\circ 2\theta$ . В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 1А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.1. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.1. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.1. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.1. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.1.

**[00210]** В контексте настоящего описания термин «примерно» в отношении положения пика, выраженного в градусах  $2\theta$ , означает, что пик может находиться при данном значении  $2\theta \pm 0,2$  или при данном значении  $2\theta \pm 0,1$ , или непосредственно при данном значении. Например, пик при «примерно  $23,8^\circ 2\theta$ » означает, что пик может находиться при  $23,6^\circ 2\theta$ ,  $23,7^\circ 2\theta$ ,  $23,8^\circ 2\theta$ ,  $23,9^\circ 2\theta$  или  $24,0^\circ 2\theta$ .

**[00211]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 1В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 1С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00212]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 2А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.2. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.2. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.2. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.2. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.2.

**[00213]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 2В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 2С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00214]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 3А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.3. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.3. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.3. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.3. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.3.



**[00215]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 3В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 3С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00216]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму D. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 4А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.4. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.4. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.4. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.4. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.4.

**[00217]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 4В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 4С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00218]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму Е. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 5А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.5. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.5. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.5. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.5. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.5.

**[00219]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 5В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 5С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Е Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00220]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму F. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 6А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.6. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.6. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.6. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.6. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.6.

**[00221]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 6В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 6С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма F Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00222]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму G. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 7А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.7. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.7. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.7. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.7. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.7.

**[00223]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 7B. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 7C. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма G Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00224]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму H. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма H Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 8A. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма H Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.8. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма H Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.8. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма H Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.8. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма H Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.8. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма H Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.8.

**[00225]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Н Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 8В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Н Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 8С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма Н Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00226]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму I. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 9А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной

сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 9B. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 9C. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00227]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму J. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 10A. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.10. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.10. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.10. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.10. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.10.

**[00228]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу

аналогичную кривой, показанной на Фиг. 10В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 10С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма J Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00229]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-1 представляет собой Форму К. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма К Соединения I-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 11А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма К Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.11. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма К Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.11. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма К Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.11. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма К Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.11. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма К Соединения I-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 2.11.

**[00230]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма К Соединения I-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 11В. В некоторых вариантах реализации



изобретения Форма К Соединения I-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 11С. В другом варианте реализации изобретения Форма К Соединения I-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

## **Соединение I-2**

**[00231]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I-2, где Соединение I-2 представляет собой свободное основание (или "свободную форму").

**[00232]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-2 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-2 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00233]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения I-2, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения **I-2**, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I-2.

**[00234]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение **I-2**, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение **I-2**, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В

некоторых вариантах реализации изобретения Соединение **I-2**, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00235]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение **I-2**, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение **I-2**, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение **I-2**, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00236]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для Соединения **I-2**, также включает все таутомерные формы Соединения **I-2**. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем

лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00237]** В других вариантах реализации изобретения Соединение **I-2** представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения **I-2**. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения **I-2**» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения **I-2**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения **I-2**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения **I-2**.

**[00238]** Было установлено, что Соединение **I-2** может существовать в различных твердых формах. Примеры таких форм включают полиморфы, такие как описанные здесь.

**[00239]** В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-2** представляет собой Форму **A**. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **I-2** имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную Дифрактограмме 1, показанной на Фиг. 13А.

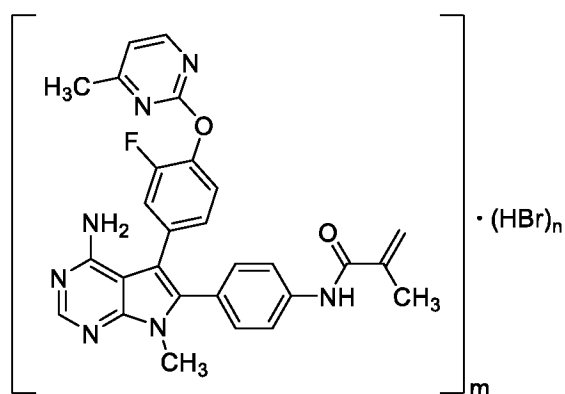
**[00240]** В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-2** представляет собой Форму **B**. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **B** Соединения **I-2** имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную Дифрактограмме 2, показанной на Фиг. 13А. В определенных вариантах реализации изобретения Форма **B** Соединения **I-2** имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 13В. В определенных вариантах реализации изобретения Форма **B** Соединения **I-2** имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 13D. В определенных вариантах реализации изобретения Форма **B** Соединения **I-2** имеет рентгеновскую дифрактограмму до и после статического хранения при 40°C и относительной влажности 75% и при 25°C и относительной влажности 97% по существу аналогичную дифрактограмме, показанной на Фиг. 13Е. В определенных вариантах реализации изобретения Форма **B** Соединения **I-2** может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00241]** В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-2 представляет собой Форму С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения I-2 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную Дифрактограмме 3, показанной на Фиг. 13А.

**[00242]** В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-2 представляет собой Форму D. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения I-2 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную Дифрактограмме 4, показанной на Фиг. 13А.

**[00243]** В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-2 представляет собой Форму E. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма E Соединения I-2 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную Дифрактограмме 5, показанной на Фиг. 13А.

### Соединение I-3



**[00244]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I-3, которое представляет собой гидробромидную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3 представляет собой моногидробромидную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3 представляет собой бисгидробромидную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3 представляет собой трисгидробромидную соль.

**[00245]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации

изобретения Соединение I-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00246]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения I-3, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения I-3, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I-3.

**[00247]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00248]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно

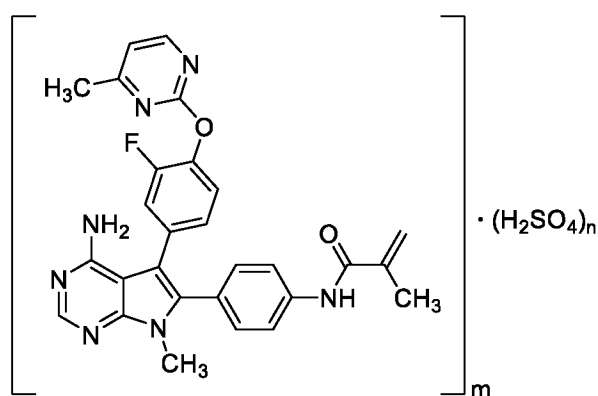
общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-3, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00249]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для Соединения I-3, также включает все таутомерные формы Соединения I-3. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод заменен углеродом, обогащенными изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00250]** В других вариантах реализации изобретения Соединение I-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения I-3. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения I-3» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения I-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения I-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения I-3.

**[00251]** В определенных вариантах реализации изобретения форма Соединения I-3 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную любой из дифрактограмм, показанных на Фиг. 14А. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-3 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 14С. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-3 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

#### Соединение I-4



I-4

**[00252]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I-4, которое представляет собой соль серной кислоты (или сульфат).

**[00253]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-4 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-4 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00254]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения I-4, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества

могут включать различные формы Соединения I-4, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I-4.

**[00255]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-4, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-4, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-4, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00256]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-4, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-4, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-



4, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

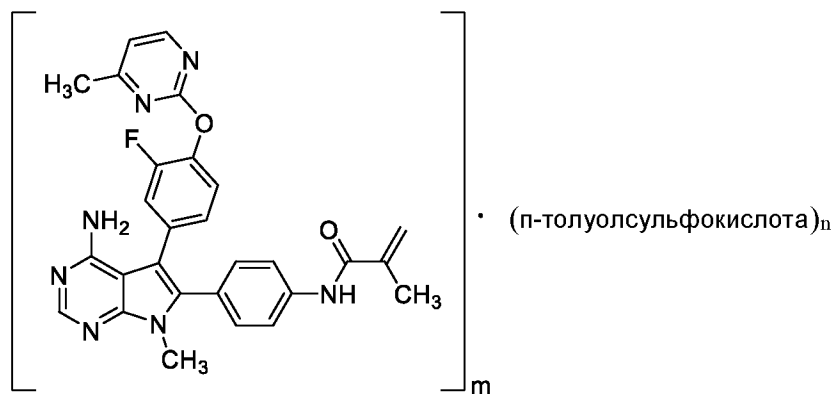
**[00257]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для Соединения I-4, также включает все таутомерные формы Соединения I-4. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00258]** В других вариантах реализации изобретения Соединение I-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения I-4. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения I-4» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения I-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения I-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения I-4.

**[00259]** В определенных вариантах реализации изобретения форма Соединения I-4 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную любой из дифрактограмм, показанных на Фиг. 15А. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения I-4 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 15С. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма

Соединения I-4 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя из этих фигур одновременно.

### Соединение I-5



[00260] В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I-5, которое представляет собой соль п-толуолсульфо кислоты.

[00261] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

[00262] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения I-5, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения I-5, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I-5.

[00263] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4,

99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00264]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-5, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме

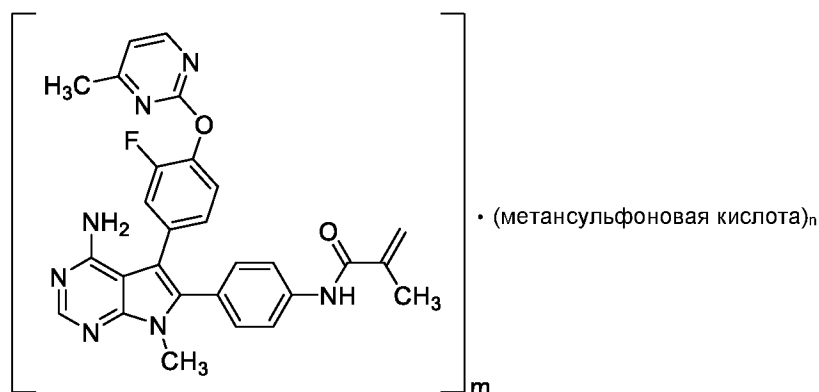
ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00265]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для Соединения **I-5**, также включает все таутомерные формы Соединения **I-5**. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00266]** В других вариантах реализации изобретения Соединение **I-5** представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения **I-5**. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения **I-5**» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения **I-5**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения **I-5**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения **I-5**.

**[00267]** В определенных вариантах реализации изобретения форма Соединения **I-5** имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную любой из дифрактограмм, показанных на Фиг. 16А. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-5** имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 16С. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-5** может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

### Соединение I-6



I-6

[00268] В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I-6, которое представляет собой соль метансульфоновой кислоты.

[00269] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

[00270] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения I-6, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения I-6, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I-6.

[00271] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем

примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

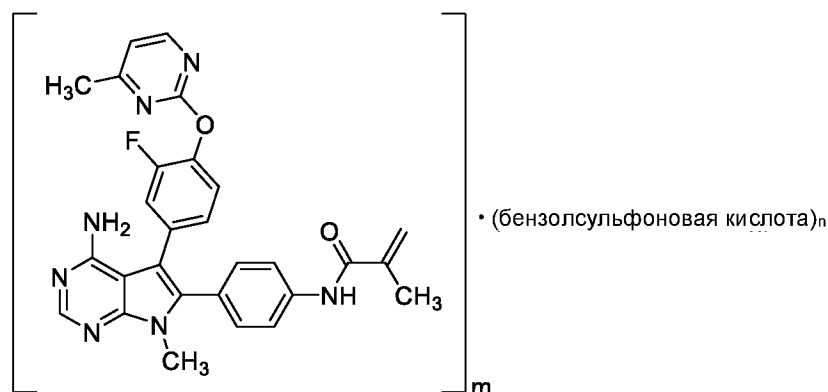
**[00272]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-6, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00273]**        Подразумевается, что структурная формула, показанная для Соединения **I-6**, также включает все таутомерные формы Соединения **I-6**. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00274]**        В других вариантах реализации изобретения Соединение **I-6** представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения **I-6**. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения **I-6**» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения **I-6**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения **I-6**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения **I-6**.

**[00275]**        В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-6** имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную любой из дифрактограмм, показанных на Фиг. 17А. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-6** имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 17С. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-6** может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя из этих фигур одновременно.

### Соединение I-7



I-7

[00276] В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I-7, которое представляет собой соль бензолсульфоновой кислоты.

[00277] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

[00278] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения I-7, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения I-7, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I-7.

[00279] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем



примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

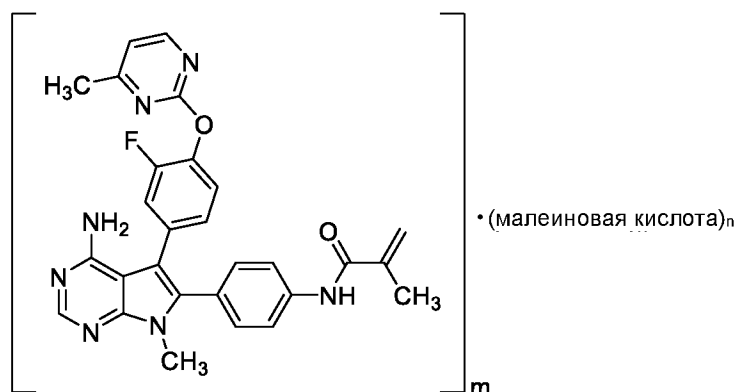
**[00280]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-7, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00281]**        Подразумевается, что структурная формула, показанная для Соединения **I-7**, также включает все таутомерные формы Соединения **I-7**. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00282]**        В других вариантах реализации изобретения Соединение **I-7** представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения **I-7**. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения **I-7**» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения **I-7**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения **I-7**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения **I-7**.

**[00283]**        В определенных вариантах реализации изобретения форма Соединения **I-7** имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную любой из дифрактограмм, показанных на Фиг. 18А. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-7** имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 18С. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-7** может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя из этих фигур одновременно.

### Соединение I-8



[00284] В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I-8, которое представляет собой соль малеиновой кислоты.

[00285] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

[00286] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения I-8, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения I-8, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения I-8.

[00287] В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем

примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00288]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8, или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-8, или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика примеси Соединения 6 (включая свободное основание и соли Соединения 6 или его сольватов или его твердых форм), определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

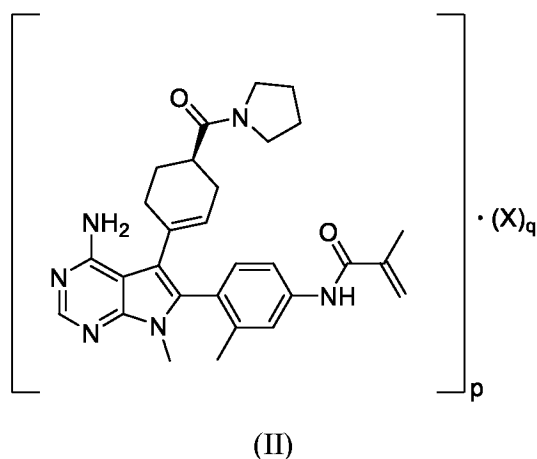
**[00289]**        Подразумевается, что структурная формула, показанная для Соединения **I-8**, также включает все таутомерные формы Соединения **I-8**. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00290]**        В других вариантах реализации изобретения Соединение **I-8** представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения **I-8**. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения **I-8**» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения **I-8**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения **I-8**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения **I-8**.

**[00291]**        В определенных вариантах реализации изобретения форма Соединения **I-8** имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную любой из дифрактограмм, показанных на Фиг. 19А. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-8** имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 19С. В определенных вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **I-8** может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя из этих фигур одновременно.

### **Соединение Формулы (II)**

**[00292]**        В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение Формулы (II)



или его сольват,

где

p равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9;

q равен 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 или 3, а

X представляет собой хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, п-толуолсульфовую кислоту, метансульфовую кислоту, бензолсульфовую кислоту или фумаровую кислоту.

**[00293]** Специалистам в данной области техники понятно, что кислотный фрагмент, обозначенный как «X», и (R)-N-(4-(4-амино-7-метил-5-(4-(пирролидин-1-карбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламид соединены между собой посредством ионной связи, в результате чего образуется соединение Формулы (II). Также следует понимать, что когда q равен 0, фрагмент X отсутствует, указывая на то, что соединение Формулы (II) существует в виде «свободного основания», то есть «в свободном виде».

**[00294]** Подразумевается, что соединение Формулы (II) может существовать в различных физических формах. Например, соединение Формулы (II) может находиться в растворе, суспензии или в виде твердого вещества. В определенных вариантах реализации изобретения соединение Формулы (II) находится в виде твердого вещества. Когда соединение Формулы (II) находится в виде твердого вещества, указанное соединение может быть аморфным веществом, кристаллическим веществом или их смесью. Примеры твердых форм более подробно описаны ниже.

**[00295]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение Формулы (II) может находиться в виде гидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение Формулы (II) может находиться в форме полугидрата.

**[00296]** В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 4. В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 6. В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 7. В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 8. В некоторых вариантах реализации изобретения  $r$  равен 9.

**[00297]** В некоторых вариантах реализации изобретения  $q$  равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения  $q$  равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения  $q$  равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $q$  равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $q$  равен 0,5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $q$  равен 1,5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $q$  равен 2,5.

**[00298]** В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой *p*-толуолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой бензолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой фумаровую кислоту.

**[00299]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения Формулы (II) по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы соединения Формулы (II), остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения соединения Формулы (II).

**[00300]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (II), или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (II), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00301]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (II), или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 процентов площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (II), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00302]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для соединения Формулы (II), также включает все его таутомерные формы. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием или углерод



заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00303]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (II) представляет собой Соединение II-1, где Соединение II-1 представляет собой свободное основание (или "свободную форму"). В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-1 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-1 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00304]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения II-1, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения II-1, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения II-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения II-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения II-1.

**[00305]** В других вариантах реализации изобретения Соединение II-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения II-1. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения II-1» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения II-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения II-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения II-1.

**[00306]** Было установлено, что Соединение II-1 может существовать в различных твердых формах. Примеры таких форм включают полиморфы, такие как описанные здесь.

**[00307]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения II-1 представляет собой Форму А. В определенных вариантах

реализации изобретения Форма А Соединения II-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 24А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 8. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 8. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 8. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 8. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 8.

**[00308]** В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 24С. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 24D. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00309]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения II-1 представляет собой Форму В. В определенных вариантах

реализации изобретения Форма В Соединения II-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 25А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 9. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения II-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 9.

**[00310]** В определенных вариантах реализации изобретения Форма В Соединения II-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 25С. В определенных вариантах реализации изобретения Форма В Соединения II-1 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 25D. В определенных вариантах реализации изобретения Форма В Соединения II-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00311]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (II) представляет собой Соединение II-2, где Соединение II-2 представляет собой

гидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-2 представляет собой моногидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-2 представляет собой бисгидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-2 представляет собой трисгидрохлоридную соль.

**[00312]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-2 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-2 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00313]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения II-2, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения II-2, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения II-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения II-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения II-2.

**[00314]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение II-2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение II-2 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения II-2. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения II-2» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения II-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения II-2. В других вариантах реализации настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения II-2.

**[00315]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения II-2 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 26А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 14. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 14. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 14. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 14. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 14.

**[00316]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 26С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 26С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-2 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00317]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (II) представляет собой Соединение II-3, где Соединение II-3 представляет собой гидробромидную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-3 представляет собой моногидробромидную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-3 представляет собой бисгидробромидную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-3 представляет собой трисгидробромидную соль.

**[00318]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-3 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-3 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00319]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения II-3, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения II-3, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения II-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения II-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения II-3.

**[00320]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение II-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение II-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения II-3. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения II-3» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения II-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения II-3. В других вариантах реализации

настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения II-3.

**[00321]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения II-3 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-3 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 27А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 15. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 15. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 15. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 15. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 15.

**[00322]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-3 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 27С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-3 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 27С. В некоторых вариантах

реализации изобретения Форма А Соединения II-3 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00323]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (II) представляет собой Соединение II-4, причем Соединение II-4 представляет собой соль п-толуолсульфоновой кислоты.

**[00324]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-4 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-4 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00325]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения II-4, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения II-4, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения II-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения II-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения II-4.

**[00326]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение II-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение II-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения II-4. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения II-4» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения II-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения II-4. В других вариантах реализации настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения II-4.



**[00327]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения II-4 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 28А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 16. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 16. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 16. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 16. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 16.

**[00328]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 28С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 28С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-4 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00329]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (II) представляет собой Соединение II-5, причем Соединение II-5 представляет собой соль метансульфоновой кислоты.

**[00330]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-5 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-5 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-5 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00331]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения II-5, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения II-5, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения II-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения II-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения II-5.

**[00332]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение II-5 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение II-5 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения II-5. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения II-5» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения II-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения II-5. В других вариантах реализации настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения II-5.

**[00333]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения II-5 представляет собой Форму А. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 имеет рентгеновскую дифрактограмму

по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 29А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 17. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 17. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 17. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 17. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 17.

**[00334]** В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 29С. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 29С. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-5 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00335]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (II) представляет собой Соединение II-6, причем Соединение II-6 представляет собой соль бензолсульфоновой кислоты.

**[00336]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-6 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-6 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-6 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00337]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения II-6, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения II-6, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения II-6. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения II-6. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения II-6.

**[00338]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение II-6 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение II-6 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения II-6. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения II-6» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения II-6. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения II-6. В других вариантах реализации настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения II-6.

**[00339]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения II-6 представляет собой Форму А. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную любой из дифрактограмм, показанных на Фиг. 30А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя

характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 18. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 18. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 18. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 18. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 18.

**[00340]** В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 30С. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 имеет кривую термогравиметрического анализа (TGA), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 30С. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-6 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя из этих фигур одновременно.

**[00341]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (II) представляет собой Соединение II-7, причем Соединение II-7 представляет собой соль фумаровой кислоты.

**[00342]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-7 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-7 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В

некоторых вариантах реализации изобретения Соединение II-7 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00343]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения II-7, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения II-7, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения II-7. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения II-7. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения II-7.

**[00344]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение II-7 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение II-7 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения II-7. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения II-7» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения II-7. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения II-7. В других вариантах реализации настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения II-7.

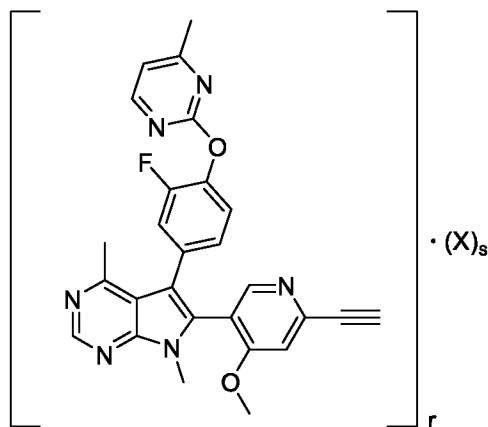
**[00345]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения II-7 представляет собой Форму А. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную любой из дифрактограмм, показанных на Фиг. 31А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 19. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 может быть охарактеризована

рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 19. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 19. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 19. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 19.

**[00346]** В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 31С. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 31С. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения II-7 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

### **Соединение Формулы (III)**

**[00347]** В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение Формулы (III)



(III)

или его сольват,

где

r равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9;

s равен 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 или 3, а

X представляет собой хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, метансульфовую кислоту или винную кислоту.

**[00348]** Специалистам в данной области техники понятно, что кислотный фрагмент, обозначенный как «X», и 6-(6-этинил-4-метоксипиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин соединены между собой посредством ионной связи, в результате чего образуется соединение Формулы (III). Также следует понимать, что когда s равен 0, фрагмент X отсутствует, указывая на то, что соединение Формулы (III) существует в виде «свободного основания», то есть «в свободном виде».

**[00349]** Подразумевается, что соединение Формулы (III) может существовать в различных физических формах. Например, соединение Формулы (III) может находиться в растворе, суспензии или в виде твердого вещества. В определенных вариантах реализации изобретения соединение Формулы (III) находится в виде твердого вещества. Когда соединение Формулы (III) находится в виде твердого вещества, указанное соединение может быть аморфным веществом, кристаллическим веществом или их смесью. Примеры твердых форм более подробно описаны ниже.

**[00350]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение Формулы (III) может находиться в форме гидрата. В некоторых вариантах реализации



настоящего изобретения соединение Формулы (III) может находиться в форме полугидрата.

**[00351]** В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 4. В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 6. В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 7. В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 8. В некоторых вариантах реализации изобретения  $g$  равен 9.

**[00352]** В некоторых вариантах реализации изобретения  $s$  равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения  $s$  равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения  $s$  равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $s$  равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $s$  равен 0,5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $s$  равен 1,5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $s$  равен 2,5.

**[00353]** В некоторых вариантах реализации изобретения  $X$  представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X$  представляет собой бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X$  представляет собой серную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X$  представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X$  представляет собой винную кислоту.

**[00354]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения Формулы (III), по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы соединения Формулы (III), остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения соединения Формулы (III).

**[00355]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (III), или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1,

99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (III), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00356]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (III), или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 процентов площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (III), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00357]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для соединения Формулы (III), также включает все его таутомерные формы. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием, или углерод заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00358]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (III) представляет собой Соединение III-1, где Соединение III-1 представляет собой свободное

основание (или "свободную форму"). В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-1 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-1 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00359]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения III-1, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения III-1, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения III-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения III-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения III-1.

**[00360]** В других вариантах реализации изобретения Соединение III-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения III-1. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения III-1» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения III-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения III-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения III-1.

**[00361]** Было установлено, что Соединение III-1 может существовать в различных твердых формах. Примеры таких форм включают полиморфы, такие как описанные здесь.

**[00362]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-1 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 32А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками,

выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 23. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 23. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 23. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 23. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 23.

**[00363]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 32С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 32С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00364]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-1 представляет собой Форму В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 33А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 33С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-1 имеет кривую

термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 33С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00365]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-1 представляет собой Форму С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения III-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 34А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения III-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 34С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения III-1 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 34С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения III-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00366]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (III) представляет собой Соединение III-2, где Соединение III-2 представляет собой гидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-2 представляет собой моногидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-2 представляет собой бисгидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-2 представляет собой трисгидрохлоридную соль.

**[00367]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-2 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-2 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00368]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения III-2, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества

могут включать различные формы Соединения III-2, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения III-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения III-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения III-2.

**[00369]** В других вариантах реализации изобретения Соединение III-2 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения III-2. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения III-2» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения III-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения III-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения III-2.

**[00370]** Было установлено, что Соединение III-2 может существовать в различных твердых формах. Примеры таких форм включают полиморфы, такие как описанные здесь.

**[00371]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-2 представляет собой Форму А. В определенных вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 35А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 31. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 31. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из

группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 31. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 31. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 31.

**[00372]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 35С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 35С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-2 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00373]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-2 представляет собой Форму В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 36А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 32. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 32. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 32. В

некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 32. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 32.

**[00374]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 36С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 36С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-2 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00375]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-2 представляет собой Форму С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения III-2 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 37А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения III-2 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 37С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения III-2 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 37С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма С Соединения III-2 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00376]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-2 представляет собой Форму D. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 38А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской



порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 33. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 33. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 33. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 33. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 33.

**[00377]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 38С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 38С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма D Соединения III-2 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00378]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (III) представляет собой Соединение III-3, где Соединение III-3 представляет собой гидробромидную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-3 представляет собой моногидробромидную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-3 представляет собой бисгидробромидную соль. В некоторых

вариантах реализации изобретения Соединение III-3 представляет собой трисгидробромидную соль.

**[00379]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-3 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-3 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00380]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения III-3, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения III-3, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения III-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения III-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения III-3.

**[00381]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение III-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение III-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения III-3. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения III-3» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения III-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения III-3. В других вариантах реализации настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения III-3.

**[00382]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-3 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-3 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 39А. В некоторых вариантах реализации

изобретения Форма А Соединения III-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 34. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 34. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 34. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 34. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 34.

**[00383]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-3 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 39С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-3 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 39С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-3 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00384]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (III) представляет собой Соединение III-4, причем Соединение III-4 представляет собой соль серной кислоты (или сульфат).

**[00385]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-4 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации

изобретения Соединение III-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-4 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00386]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения III-4, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения III-4, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения III-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения III-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения III-4.

**[00387]** В определенных вариантах реализации изобретения Соединение III-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации изобретения Соединение III-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения III-4. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения III-4» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения III-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения III-4. В других вариантах реализации настоящего изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения III-4.

**[00388]** Было установлено, что Соединение III-4 может существовать в различных твердых формах. Примеры таких форм включают полиморфы, такие как описанные здесь.

**[00389]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-4 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 40А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками,

выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 35. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 35. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 35. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 35. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 35.

**[00390]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 40С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 40С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-4 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00391]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-4 представляет собой Форму В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-4 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 41А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-4 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 41С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-4 имеет кривую

термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 41С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения III-4 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00392]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (III) представляет собой Соединение III-5, причем Соединение III-5 представляет собой соль метансульфоновой кислоты.

**[00393]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-5 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-5 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-5 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00394]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения III-5, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения III-5, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения III-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения III-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения III-5.

**[00395]** В других вариантах реализации изобретения Соединение III-5 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения III-5. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения III-5» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения III-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения III-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения III-5.

**[00396]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-5 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 42А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 36. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 36. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 36. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 36. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 36.

**[00397]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 42С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 42С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-5 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00398]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (III) представляет собой Соединение III-6, где Соединение III-6 представляет собой соль винной кислоты (или тартрат).

**[00399]** В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-6 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-6 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение III-6 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00400]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения III-6, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения III-6, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения III-6. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения III-6. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения III-6.

**[00401]** В других вариантах реализации изобретения Соединение III-6 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения III-6. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения III-6» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения III-6. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения III-6. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения III-6.

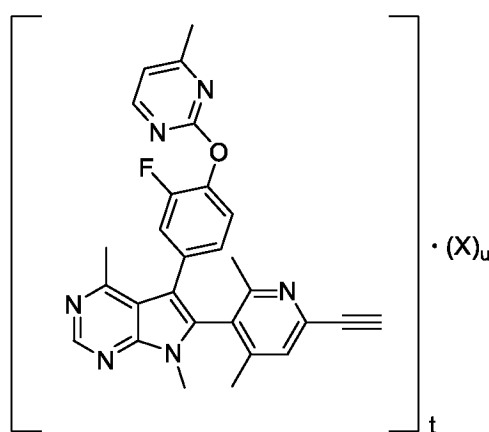
**[00402]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения III-6 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-6 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 43А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения III-6 имеет кривую дифференциальной сканирующей



калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 43С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения Ш-6 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 43С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения Ш-6 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

### Соединение Формулы (IV)

[00403] В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение Формулы (IV)



(IV)

или его сольват,

где

t равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9;

u равен 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 или 3, а

X представляет собой хлористоводородную кислоту, п-толуолсульфовую кислоту, метансульфовую кислоту или бензолсульфовую кислоту.

[00404] Специалистам в данной области техники понятно, что кислотный фрагмент, обозначенный как «X», и 6-(6-этинил-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин соединены между собой посредством ионной связи, в результате чего образуется соединение Формулы (IV). Также следует понимать, что когда u равен 0, фрагмент X отсутствует, указывая на то, что соединение Формулы (IV) существует в виде «свободного основания»,

то есть «в свободном виде». Кроме того, следует понимать, что соединения Формулы (IV) могут существовать в виде особых поворотных изомеров (ротамеров) или в виде смеси ротамеров.

**[00405]** Подразумевается, что соединение Формулы (IV) может существовать в различных физических формах. Например, соединение Формулы (IV) может находиться в растворе, суспензии или в виде твердого вещества. В определенных вариантах реализации изобретения соединение Формулы (IV) находится в виде твердого вещества. Когда соединение Формулы (IV) находится в виде твердого вещества, указанное соединение может быть аморфным веществом, кристаллическим веществом или их смесью. Примеры твердых форм более подробно описаны ниже.

**[00406]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение Формулы (IV) может находиться в форме гидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение Формулы (IV) может находиться в форме полугидрата.

**[00407]** В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 4. В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 6. В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 7. В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 8. В некоторых вариантах реализации изобретения  $t$  равен 9.

**[00408]** В некоторых вариантах реализации изобретения  $u$  равен 0. В некоторых вариантах реализации изобретения  $u$  равен 1. В некоторых вариантах реализации изобретения  $u$  равен 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $u$  равен 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $u$  равен 0,5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $u$  равен 1,5. В некоторых вариантах реализации изобретения  $u$  равен 2,5.

**[00409]** В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой *p*-толуолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации

изобретения X представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой бензолсульфоновую кислоту.

**[00410]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения Формулы (IV), по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы соединения Формулы (IV), остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения соединения Формулы (IV).

**[00411]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (IV), или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 масс. %, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (IV), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,40, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 масс. % любой отдельно взятой примеси, где значения процентного содержания определены, исходя из общей массы композиции.

**[00412]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (IV), или его сольват, или его кристаллическая форма присутствует в количестве, соответствующем по меньшей мере примерно 95, 95,5, 96, 96,5, 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 процентов площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (IV), или его сольват, или его кристаллическая форма содержит не более чем примерно 0,4, не более чем примерно 0,35, не более чем примерно 0,3, не более чем примерно 0,25, не более чем примерно 0,2, не более чем примерно 0,15, не более чем примерно 0,10 или не более чем примерно 0,05 процента площади пика, определенной с помощью ВЭЖХ относительно общей площади пиков на хроматограмме ВЭЖХ, любой отдельно взятой примеси. В

некоторых вариантах реализации изобретения методика ВЭЖХ представляет собой методику ВЭЖХ согласно описанию в Примере 1.

**[00413]** Подразумевается, что структурная формула, показанная для соединения Формулы (IV), также включает все его таутомерные формы. Кроме того, также подразумевается, что структурные формулы, отображенные в настоящей заявке, включают и соединения, отличающиеся лишь наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за тем лишь исключением, что в них водород заменен дейтерием или тритием, или углерод заменен углеродом, обогащенным изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00414]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы (IV) представляет собой Соединение IV-1, где Соединение IV-1 представляет собой свободное основание (или "свободную форму"). В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-1 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-1 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00415]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения IV-1, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения IV-1, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения IV-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения IV-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения IV-1.

**[00416]** В других вариантах реализации изобретения Соединение IV-1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения IV-1. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения IV-1» означает, что указанное соединение не содержит

значительного количества аморфного Соединения IV-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения IV-1. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения IV-1.

**[00417]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения IV-1 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 44А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 39. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 39. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 39. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 39. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 39.

**[00418]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 44С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 имеет кривую термогравиметрического анализа,

по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 44С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-1 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00419]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (IV) представляет собой Соединение IV-2, где Соединение IV-2 представляет собой гидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-2 представляет собой моногидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-2 представляет собой бисгидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-2 представляет собой трисгидрохлоридную соль. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-2 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-2 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-2 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00420]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения IV-2, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения IV-2, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения IV-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения IV-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения IV-2.

**[00421]** В других вариантах реализации изобретения Соединение IV-2 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения IV-2. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения IV-2» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения IV-2. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. %

кристаллического Соединения **IV-2**. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения **IV-2**.

**[00422]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения **IV-2** представляет собой Форму **A**. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **IV-2** имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 45А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **IV-2** может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 44. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **IV-2** может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 44. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **IV-2** может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 44. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **IV-2** может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 44. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **IV-2** может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 44.

**[00423]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **IV-2** имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 45С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма **A** Соединения **IV-2** имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 45С. В некоторых вариантах

реализации изобретения Форма А Соединения IV-2 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00424]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (IV) представляет собой Соединение IV-3, причем Соединение IV-3 представляет собой соль п-толуолсульфоновой кислоты. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-3 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-3 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00425]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения IV-3, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения IV-3, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения IV-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения IV-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения IV-3.

**[00426]** В других вариантах реализации изобретения Соединение IV-3 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения IV-3. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения IV-3» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения IV-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения IV-3. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения IV-3.

**[00427]** Было обнаружено, что Соединение IV-3 может существовать в различных твердых формах. Примеры таких форм включают полиморфы, такие как описанные здесь.

**[00428]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения IV-3 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации



изобретения Форма А Соединения IV-3 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 46А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 45. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 45. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 45. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 45. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 45.

**[00429]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-3 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 46С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-3 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 46С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-3 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00430]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения IV-3 представляет собой Форму В. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по

существу аналогичную той, что показана на Фиг. 47А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 46. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 46. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 46. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 46. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 46.

**[00431]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 47С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 47С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма В Соединения IV-3 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00432]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (IV) представляет собой Соединение IV-4, причем Соединение IV-4 представляет собой соль метансульфоновой кислоты. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-4 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации

изобретения Соединение IV-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-4 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00433]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения IV-4, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы Соединения IV-4, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения IV-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения IV-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения IV-4.

**[00434]** В других вариантах реализации изобретения Соединение IV-4 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения IV-4. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения IV-4» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения IV-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения IV-4. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения IV-4.

**[00435]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения IV-4 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 имеет рентгеновскую дифрактограмму по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 48А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 47. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными

в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 47. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 47. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 47. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 47.

**[00436]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 48С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 48С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-4 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

**[00437]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы (IV) представляет собой Соединение IV-5, причем Соединение IV-5 представляет собой соль бензолсульфоновой кислоты. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-5 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-5 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение IV-5 представляет собой смесь аморфной твердой формы и кристаллической твердой формы.

**[00438]** В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма Соединения IV-5, по существу свободная от примесей. В контексте настоящего описания термин «по существу свободная от примесей» означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества

могут включать различные формы Соединения IV-5, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут образовываться в результате получения и/или выделения Соединения IV-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % Соединения IV-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % Соединения IV-5.

**[00439]** В других вариантах реализации изобретения Соединение IV-5 представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного Соединения IV-5. В контексте настоящего описания термин «по существу не содержащее аморфного Соединения IV-5» означает, что указанное соединение не содержит значительного количества аморфного Соединения IV-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 95 масс. % кристаллического Соединения IV-5. В определенных вариантах реализации изобретения присутствует по меньшей мере примерно 99 масс. % кристаллического Соединения IV-5.

**[00440]** В некоторых вариантах реализации изобретения твердая кристаллическая форма Соединения IV-5 представляет собой Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 имеет рентгеновскую дифрактограмму, по существу аналогичную той, что показана на Фиг. 49А. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере двумя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 48. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере тремя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 48. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере четырьмя характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 48. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере пятью

характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 48. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 может быть охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой с по меньшей мере шестью характеристическими пиками, выраженными в градусах  $2\theta$ , каждый из которых выбран из группы, состоящей из пиков, перечисленных в Таблице 48.

**[00441]** В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 49С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 имеет кривую термогравиметрического анализа, по существу аналогичную кривой, показанной на Фиг. 49С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма А Соединения IV-5 может характеризоваться существенным сходством ее кривых с двумя или более из этих фигур одновременно.

### **Способы применения**

**[00442]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения пациента с внутривенной холангиокарциномой (ICC) и/или другими прогрессирующими солидными опухолями с применением соединения, или его сольвата, или его твердой формы, или его фармацевтической композиции согласно описанию в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется распространенная неоперабельная солидная опухоль с изменением FGFR2. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет поддающееся измерению или оценке заболевание согласно RECIST v1.1.

**[00443]** В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ лечения пациента с внутривенной холангиокарциномой (ICC) и/или другими прогрессирующими солидными опухолями с применением Соединения I-1, или его сольвата, или его твердой формы, или его фармацевтической композиции согласно описанию в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1, или его сольват, или его твердую форму, или его фармацевтическую композицию согласно описанию в настоящем документе вводят перорально два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение I-1, или его сольват,

или его твердую форму, или его фармацевтическую композицию согласно описанию в настоящем документе вводят перорально два раза в сутки в количестве 50 мг/доза.

**[00444]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет возраст 18 лет или более. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет заболевание, которое устойчиво к стандартной терапии. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет заболевание, которое не дает адекватного ответа на стандартную терапию. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется заболевание, для которого не существует стандартной или радикальной терапии. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не переносит или отказался от стандартной терапии.

**[00445]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет показатель общего состояния (PS) по шкале ECOG (Восточной объединенной онкологической группы) как «0-Disease» и статус «FGFR2». В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента зарегистрировано изменение FGFR2 в крови и/или опухоли согласно местной оценке, определенное одним или более из следующего:

- Слияния FGFR2 включают геномные транслокации, которые, как ожидается, создадут онкогенный гибридный белок слияния FGFR2, обнаруженный с помощью ДНК- или РНК-секвенирования или расщепления по методике FISH;
- FGFR2-амплификации включают амплифицированный локус FGFR2 с числом копий  $\geq 8$  [например, кратность амплификации FGFR2  $\geq 4$  для секвенирования следующего поколения (NGS) или соотношение зонда и эталона FGFR2  $\geq 4$  для флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)] в опухолевой ткани;
- Мутации FGFR2 включают одну или более из следующих первичных онкогенных мутаций FGFR2 или приобретенных мутаций резистентности FGFR2: H167\_N173del, S252X, P253X, Y375X, C382X, M537X, N549X, V564X, E565X, L617X, K641X, K659X и R664X (нумерация на основе мезенхимальной изоформы III; X представляет собой любое изменение аминокислот).

**[00446]** В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется гистологически или цитологически подтвержденный диагноз неоперабельной ИСС или другой распространенной неоперабельной солидной опухоли. В некоторых вариантах

реализации изобретения у пациента документально подтверждены изменения генома FGFR2 (слияние, амплификация или мутация) в крови и/или опухолевой ткани согласно местной оценке. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеются потенциально онкогенные изменения FGFR2 (например, сверхэкспрессия белка FGFR2 или мРНК).

**[00447]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет подтвержденный диагноз неоперабельного ICC со слиянием FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли), и он ранее получал лечение pan-FGFR ингибитором (например, пемигатинибом, эрдафитинибом, инфигратинибом, TAS-120).

**[00448]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет подтвержденный диагноз неоперабельного ICC со слиянием FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли), и он ранее НЕ получал лечение pan-FGFR ингибитором (например, пемигатинибом, эрдафитинибом, инфигратинибом, TAS-120).

**[00449]** В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется распространенная неоперабельная солидная опухоль со слиянием FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли), отличная от ICC.

**[00450]** В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется распространенная неоперабельная солидная опухоль с амплификацией FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли).

**[00451]** В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется распространенная неоперабельная солидная опухоль с онкогенной мутацией FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли).

**[00452]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент не является пациентом, у которого рак связан с изменением известного первичного драйвера, отличного от FGFR2, то есть поддается одобренной таргетной терапии, например, EGFR, ALK, ROS, RET, PI3K, HER2, BRAF.

**[00453]** В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента нет в анамнезе или протекающего в настоящее время клинически значимого заболевания роговицы или сетчатки.

**[00454]** В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента в течение 14 дней до введения первой дозы Соединения I-1 не наблюдалось ничего из следующего:



- a. Содержание тромбоцитов  $<75 \times 10^9/\text{л}$ ;
- b. Абсолютное содержание нейтрофилов (ANC)  $<1 \times 10^9/\text{л}$ ;
- c. Гемоглобин  $<8 \text{ г/дл}$  (трансфузию эритроцитов и введение эритропоэтина можно использовать для достижения уровня  $8 \text{ г/дл}$ , но их следует назначать по меньшей мере за 2 недели до введения первой дозы Соединения I-1);
- d. Аспаратаминотрансфераза (AST) или аланинаминотрансфераза (ALT)  $>3$ -кратной верхней границы нормы (ULN) при отсутствии метастазов в печени и  $>5$ -кратной ULN при наличии метастазов в печени;
- e. Общий билирубин  $>1,5$ -кратной ULN,  $>3$ -кратной ULN с прямым билирубином и  $>1,5$ -кратной ULN в присутствии болезни Жильбера;
- f. Расчетный (по формуле Кокрофта-Голта) или измеренный клиренс креатинина  $<50 \text{ мл/мин}$ .

**[00455]** В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента отсутствует известный активный вирус иммунодефицита человека (HIV) или активный вирус гепатита В (HBV) и/или вирус гепатита С (HCV).

**[00456]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не имеет QTcF  $>480 \text{ мс}$ . В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента нет в анамнезе синдрома удлиненного интервала QT или двунаправленной желудочковой тахикардии (Torsades de pointes). В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не имеет в семейном анамнезе синдрома удлиненного интервала QT.

**[00457]** В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента нет клинически значимых неконтролируемых сердечно-сосудистых заболеваний, включая застойную сердечную недостаточность III или IV степени согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию в течение предыдущих шести месяцев, неконтролируемой гипертензии (3 степени или выше) или клинически значимой неконтролируемой аритмии, включая брадиаритмию, которые могут вызывать удлинение интервала QT (например, блокаду сердца второй степени или блокаду сердца третьей степени Типа II).

**[00458]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не имеет метастазов в центральной нервной системе (CNS) или первичной опухоли CNS, связанных

с прогрессирующими неврологическими симптомами или требующих увеличения доз кортикостероидов для контроля заболевания центральной нервной системы. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент представляет собой пациента, которому требуются кортикостероиды для лечения заболевания центральной нервной системы, и их доза была стабильной в течение 2 недель, предшествующих Дню 1 Цикла 1 (C1D1). В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет стабильные или бессимптомные метастазы в CNS или первичную онкологию CNS.

**[00459]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не получал системную противоопухолевую терапию или лучевую терапию в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения до введения первой дозы Соединения I-1.

**[00460]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не получал местной печеночной терапии (например, TACE или Y90) в течение 4 недель до C1D1. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не получал поддержку фактором роста нейтрофилов в течение 14 дней после приема первой дозы Соединения I-1. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не является пациентом, которому требуется лечение запрещенным лекарственным средством или растительным лекарственным средством, которое не может быть прекращено по меньшей мере за 2 недели до начала введения Соединения I-1.

**[00461]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациента не подвергали серьезной хирургической процедуре в течение 14 дней после введения первой дозы Соединения I-1 (такие процедуры, как установка центрального венозного катетера, пункционная биопсия опухоли и установка питательного зонда, не считаются крупными хирургическими процедурами).

**[00462]** В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не имеет в анамнезе другого первичного злокачественного новообразования, которое было диагностировано или требовало терапии в течение последнего года, при этом первичные злокачественные новообразования не являются полностью резецированным базально-клеточным и плоскоклеточным раком кожи, радикально излеченным локализованным раком предстательной железы, радикально излеченным локализованным раком щитовидной железы или полностью резецированной карциномой *in situ* любого расположения.

**[00463]** В некоторых вариантах реализации изобретения способ, предложенный в настоящем документе, включает мониторинг уровней фосфора и/или уровней кальция в сыворотке крови до и/или после введения соединения (например, Соединения I-1), или его сольвата, или его твердой формы, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения способ, предложенный в настоящем документе, существенно не повышает уровни фосфора и/или уровни кальция в сыворотке крови. В некоторых вариантах реализации изобретения способ, предложенный в настоящем документе, включает повышение уровней фосфора и/или уровней кальция в сыворотке крови не более чем примерно на 2%, не более чем примерно на 5%, не более чем примерно на 10%, не более чем примерно на 15%, не более чем примерно на 20%, не более чем примерно на 25% или не более чем примерно на 30% после введения соединения (например, Соединения I-1), или его сольвата, или его твердой формы, или его фармацевтической композиции, по сравнению с их уровнями до введения.

**[00464]** В некоторых вариантах реализации изобретения способ, предложенный в настоящем документе, включает ограничение прямого воздействия на пациента солнечных лучей во избежание развития потенциальной фототоксичности. В некоторых вариантах реализации изобретения способ, предложенный в настоящем документе, включает нанесение пациенту солнцезащитного крема. В некоторых вариантах реализации изобретения способ, предложенный в настоящем документе, включает консультирование пациента относительно использования солнцезащитного крема и/или ношения солнцезащитных очков.

**[00465]** В некоторых вариантах реализации изобретения раскрыты способы ингибирования активности FGFR2, которые в силу этого пригодны для лечения одного или нескольких патологий, связанных с активностью FGFR2 или его мутантов. Так в определенных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения опосредованного FGFR2 заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества твердой формы, раскрытой в настоящем описании, или ее фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, также раскрытой в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект представляет собой человека.

**[00466]** В контексте настоящего описания термин «опосредованные FGFR2 патологии, заболевания и/или состояния» означает любое заболевание или другое вредоносное состояние, о котором известно, что важную роль в его патогенезе играет FGFR2 или его мутант. Соответственно, другой вариант реализации настоящего изобретения относится к лечению или уменьшению тяжести одного или более заболеваний, о которых известно, что важную роль в их патогенезе играет FGFR2 или его мутант. Такие FGFR2-опосредованные заболевания включают, но не ограничиваются ими, пролиферативные заболевания (например, раковые заболевания) и краниосиностотические синдромы.

**[00467]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения одного или более заболеваний, где заболевания выбраны из пролиферативных заболеваний и краниосиностотических синдромов, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции, включающей любое из вышеуказанного. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения одного или более заболеваний, в котором указанные заболевания выбраны из пролиферативных заболеваний и краниосиностотических синдромов, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

**[00468]** В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание связано с FGFR2-сигнализацией. Известно, что FGFR2 и другие рецепторные тирозинкиназы (RTK) имеют несколько восходящих и нисходящих сигнальных путей (см. публикацию Turner and Grose, *Nat. Rev. Cancer* (2010)10, 116), и для лечения расстройств, связанных с нарушенной сигнализацией по этим путям, может быть применено ингибирование FGFR2. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание связано с сигнализацией FGF, сигнализацией JAK-STAT, сигнализацией PI3K-Akt, сигнализацией PLC-gamma или сигнализацией MAPK.

**[00469]** В некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения включает стадии (i) идентификации субъекта, нуждающегося в таком лечении, (ii) предоставления

раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и (iii) введения указанного предоставленного соединения в терапевтически эффективном количестве для лечения, подавления и/или предупреждения патологического заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

**[00470]** В некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения включает стадии (i) идентификации субъекта, нуждающегося в таком лечении, (ii) предоставления композиции, содержащей раскрытое соединение или его фармацевтически приемлемую соль и (iii) введения указанной композиции в терапевтически эффективном количестве для лечения, подавления и/или предупреждения патологического заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

**[00471]** В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение согласно определениям, приведенным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция любого из вышеперечисленного для применения при лечении заболевания, описанного в настоящем документе. В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения согласно определениям, приведенным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции любого из перечисленного выше для лечения заболевания, описанного в настоящем документе. Аналогичным образом, в настоящем изобретении предложено применение соединения согласно определениям, приведенным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, описанного в настоящем документе.

**[00472]** В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой пролиферативное заболевание. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой раковое заболевание. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой лейкоз, рак молочной железы, рак легких, колоректальный рак или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой рак легких. В

некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой колоректальный рак.

**[00473]** В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой внутриспеченочную холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному легкого, рак щитовидной железы, рак желудка, рак яичников, рак прямой кишки, карциному эндометрия, немелкоклеточный рак легкого или рак уротелия. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой внутриспеченочную холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному легкого, рак щитовидной железы, рак желудка или рак яичников. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой рак желудка, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы или рак прямой кишки. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание представляет собой карциному эндометрия, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак молочной железы или уротелиальный рак.

**[00474]** В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание связано с одной или более активирующими мутациями в FGFR2. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 представляет собой мутацию в одном или более из внутриклеточного киназного домена и внеклеточного домена. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 представляет собой мутацию во внутриклеточном киназном домене. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 представляет собой мутацию во внеклеточном домене. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 выбрана из N549K, K659N/M, S252W, P253R и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 представляет собой N549K или K659N/M. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 представляет собой N549K. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 представляет собой K659N/M. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в

FGFR2 представляет собой S252W или P253R. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 представляет собой S252W. В некоторых вариантах реализации изобретения активирующая мутация в FGFR2 представляет собой P253R.

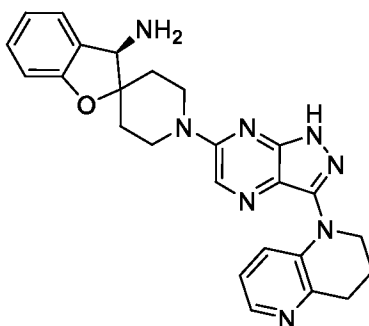
**[00475]** В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное заболевание связано с одной или более мутаций резистентности в FGFR2. В некоторых вариантах реализации изобретения мутация резистентности в FGFR2 выбрана из V564F, E565A, N549K/H/T и L617V и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации изобретения мутация резистентности в FGFR2 представляет собой V564F. В некоторых вариантах реализации изобретения мутация резистентности в FGFR2 представляет собой E565A. В некоторых вариантах реализации изобретения мутация резистентности в FGFR2 представляет собой N549K/H/T. В некоторых вариантах реализации изобретения мутация резистентности в FGFR2 представляет собой L617V.

**[00476]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию могут быть пригодны для подавления роста опухолевых клеток. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию могут быть пригодны для купирования патогенеза системной красной волчанки. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию могут быть пригодны для лечения различных других расстройств, включая синдром Нунан (NS), синдром LEOPARD (синдром Нунан с множественными лентиго), диабет, нейробластома, меланому, ювенильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, HER2-положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, протоковую карциному молочной железы, инвазивную протоковую карциному молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному легкого), колоректальный рак (SW480, SW620, CACO2, HCT116, HT29), рак пищевода, рак желудка, плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN) и нейтропению (синдром Костмана).

**[00477]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с другими

средствами лечения и/или терапиями рака. Например, соединения или композиции согласно настоящему описанию могут быть использованы в комбинации с (но не ограничиваясь ими) антителами, конъюгатами антител с лекарственными средствами, ингибиторами киназ, иммуномодуляторами и ингибиторами гистондеацетилазы. Соединения или композиции согласно настоящему описанию также могут быть использованы в комбинации с другими средствами лечения и/или терапиями рака, как это описано в публикациях WO 2018/057884, WO 2015/107495, WO 2018/172984 и WO 2018/136265, включая цитируемую в них литературу, каждая из которых включена в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. Например, SHP099, RLY1971, RMC-4550, RMC4630, JAB3068, JAB3312 или TNO155.

**[00478]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с соединением формулы



или его фармацевтически приемлемыми солями.

**[00479]** Например, соединения, раскрытые в настоящем описании, или содержащие их фармацевтические композиции можно применять для лечения одного или более заболеваний, упомянутых в настоящем описании, самостоятельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом. Например, соединение Формулы (I) может применяться в комбинации со следующими агентами: Ингибиторы BCR-ABL: иматиниба мезилат, инилотиниба гидрохлорид, nilотиниб, дазатиниб, босутиниб, понатиниб, бафетиниб, данусертиб, саракатиниб, N-[2-[(1S,4R)-6-[[4-(циклобутиламино)-5-(трифторметил)-2-пиримидинил]амино]-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1,4-имин-9-ил]-2-оксоэтил]ацетамид. Ингибиторы ALK: кризотиниб, 5-хлор-N4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-N2-(2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, энтрециниб. Ингибиторы BRAF: вемурафениб и



дабрафениб. Ингибиторы FGFR: инфигратиниб, довитиниб, эрдафитиниб, BLU-554, AZD4547. Ингибиторы FLT3: сунитиниба малат, мидостаурин, танутиниб, сорафениб, лестауртиниб, квизартиниб и креноланиб. Ингибиторы KRAS: MRTX849, AMG510. Ингибиторы MEK - траметиниб, комбиметиниб, биниметиниб, селуметиниб. Ингибиторы рецептора VEGF: бевацизумаб, акситиниб, афлиберцепт, (N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илетенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид, бриваниба аланинат ((S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат, мотезаниб (N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, пасиреотид, сорафениб. Ингибиторы тирозинкиназы: эрлотиниба гидрохлорид, линифаниб, сунитиниба малат, пазопаниб. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR): гефитниб, осимертиниб, цетуксимаб, панитумумаб. Ингибиторы рецептора HER2: трастузумаб, нератиниб, лапатиниб или лапатиниба дитозилат. Ингибиторы MET: кризотиниб, кабозантиниб. Антитела к CD20: ритуксимаб, тозитумомаб, офатумумаб. Ингибиторы синтеза ДНК: капецитабин, гемцитабина гидрохлорид, неларабин, гидроксикарбамид. Противоопухолевые агенты: оксалиплатин. Ингибиторы димеризации HER: пертузумаб. Модуляторы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (G-CSF): филграстим. Иммуномодуляторы: афутузумаб, леналидомид, талидомид. Ингибиторы CD40: дацетузумаб. Агонисты проапоптотических рецепторов (PARA): дуланермин. Ингибиторы белка теплового шока (HSP): танеспимицин (17-аллиламино-17-деметоксигельданамицин). Антагонисты сигнального пути HEDGEHOG: 2-хлор-N-[4-хлор-3-(2-пиридинил)фенил]-4-(метилсульфонил)-бензамид. Ингибиторы протеасом: бортезомиб. Ингибиторы PI3K: 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин, 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил, бупарлисиб, тазелисиб, иделалисиб, дувелисиб, TGR 1202. Ингибиторы фосфолипазы A2: анагрелид. Ингибиторы BCL-2: 4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-ил]метил]-1-пиперазинил]-N-[[4-[[1R)-3-(4-морфолинил)-1-[(фенилтио)метил]пропил]амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил]сульфонил]бензамид. Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK): XL-518. Ингибиторы ароматазы: эксместан,

летрозол, анастрозол, фаслодекс, тамоксифен. Ингибиторы топоизомеразы I: иринотекан, топотекана гидрохлорид. Ингибиторы топоизомеразы II: этопозид, тенипозид.

Ингибиторы mTOR: темсиролимус, рифафоролимус, эверолимус. Ингибиторы остеокластической резорбции костной ткани: моногидрат 1-гидрокси-2-имидазол-1-ил-фосфоноэтил)фосфоновой кислоты. Конъюгат антитела CD33 с лекарственным препаратом: гемтузумаб озогамидин. Конъюгат антитела CD22 с лекарственным препаратом: инотузумаб озогамидин. Конъюгат антитела CD20 с лекарственным препаратом: ибритумомаб тиуксетан. Аналоги соматостатина: октреотид. Синтетический интерлейкин-11 (IL-11): опрелвекин. Синтетический эритропоэтин: дарбэпоэтин альфа.

Ингибиторы рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANK): деносумаб.

Пептиды-миметики тромбопоэтина: ромиплостим. Стимуляторы роста клеток: палифермин. Антитела к рецептору инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R): фигитумумаб. Антитела к антигену Csl: элотузумаб. Антитела к CD52: алетузумаб.

Ингибиторы CTLA-4: тремелимумаб, ипилимумаб. Ингибиторы PD1: ниволумаб, пембролизумаб, иммуноадгезин, пидилизумаб и AMP-224. Ингибиторы PDL1: MSB0010718C, YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C или MDX-1105.

Ингибиторы LAG-3: BMS-986016. Агонисты GITR: белки слияния GITR и антитела к GITR. Ингибиторы гистондеацетилазы (HDI): вониностаг. Антитела к CTLA4: тремелимумаб и ипилимумаб. Алкилирующие агенты: темозоломид, дактиномицин, мелфалан, алтретамин, кармустин, бендамустин, бусульфан, карбоплатин, ломустин, цисплатин, хлорамбуцил, циклофосфамид, дакарбазин, алтретамин, ифосфамид, прокарбазин, мехлорэтамин, мустин и мехлорэтамидина гидрохлорид, стрептозоцин, тиотепа. Модификаторы биологического ответа: бацилла Кальметта-Герена, денилейкин-дифтитокс. Противоопухолевые антибиотики: доксорубицин, блеомицин, даунорубицин, даунорубицин липосомальный, митоксантрон, эпирубицин, идарубицин, митомицин С.

Антимикротубулиновые агенты: эстрамустин. Ингибиторы катепсина К: оданакатиб.

Аналоги эпотилона В: иксабепилон. Агонисты ТроR: элтромбопаг. Антимитотические агенты: доцетаксел. Ингибиторы стероидов надпочечников: аминоглутетимид.

Антиандрогены: нилутамид. Ингибиторы андрогеновых рецепторов: энзалутамид, абиратерона ацетат, ортеронель, галетерон, севитеронель, бикалутамид, флутамид.

Андрогены: флуоксимэстерон. Ингибиторы CDK: алвоцидиб, палбоциклиб, рибоциклиб,

трилациклиб, абемациклиб. Ингибиторы TRK: энтректиниб, ларотректиниб. Ингибиторы RET: BLU-667, LOXO-292. Агонисты рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH): лейпролид или лейпролида ацетат. Таксановые противоопухолевые агенты: кабазитаксел (1-гидрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-5 $\beta$ ,20-эпокситакс-11-ен-2 $\alpha$ ,4,13 $\alpha$ -триил-4-ацетат-2-бензоат-13-[(2R,3S)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноат]), ларотаксел ((2 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ )-4,10-диацетокси-1-гидрокси-13-{[(2R,3S)-2-гидрокси-3-{(2-метил-2-пропанил)окси]карбонил}амино]-3-фенилпропаноил}окси}-9-оксо-5,20-эпоксид-7,19-циклотакс-11-ен-2-илбензоат). Агонисты 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов: ксалипроден (также известный как SR57746 и 1-[2-(2-(2-нафтил)этил)-4-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

**[00480]** НРС вакцины: Cervarix<sup>®</sup>, предлагаемая компанией GlaxoSmithKline, Gardasil<sup>®</sup>, предлагаемая компанией Merck.

**[00481]** Агенты, образующие хелатные комплексы с железом: деферазинокс. Антиметаболиты: кларибин (2-хлордезоксаденозин), 5-фторурацил, 6-тиогуанин, пеметрексед, цитарабин, цитарабин липосомальный, децитабин, гидроксимочевина, флударабин, флоксуридин, кладрибин, метотрексат, пентостатин. Бисфосфонаты: памидронат. Деметилирующие агенты: 5-азациитидин, децитабин.

**[00482]** Растительные алкалоиды: паклитаксел, связанный с белками, винбластин, винкристин, винорелбин, паклитаксел.

**[00483]** Ретиноиды: алитретиноин (тогуемый под маркой Panretin<sup>®</sup>), третиноин (политрансретиноевая кислота, также известная как ATRA, торгуемая под маркой Vesanoide<sup>®</sup>), изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота, торгуемая под марками Accutane<sup>®</sup>, Amnesteem<sup>®</sup>, Claravis<sup>®</sup>, Claras<sup>®</sup>, Decutan<sup>®</sup>, Isotane<sup>®</sup>, Izotech<sup>®</sup>, Oratane<sup>®</sup>, Isotret<sup>®</sup> и Sotret<sup>®</sup>), бексаротен (торгуемый под маркой Targretin<sup>®</sup>). Глюкокортикостероиды: гидрокортизон (также известный как кортизон, гидрокортизона натрия сукцинат, гидрокортизона натрия фосфат и торгуемый под названиями Ala-Cort<sup>®</sup>, Hydrocortisone Phosphate, Solu-Cortef<sup>®</sup>, Hydrocort Acetate<sup>®</sup> и Lanacort<sup>®</sup>), дексаметазон ((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-фтор-11,17-дигидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13,16-триметил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он), преднизолон (торгуемый под названиями Delta-Cortel<sup>®</sup>, Orapred<sup>®</sup>, Pediapred<sup>®</sup> и Prelone<sup>®</sup>), преднизон (торгуемый под названиями Deltasone<sup>®</sup>, Liquid Red<sup>®</sup>, Meticorten<sup>®</sup> и Orasone<sup>®</sup>),

метилпреднизолон (также известный как б-метилпреднизолон, метилпреднизолон ацетат, метилпреднизолон натрия сукцинат, торгуемый под названиями Duralone<sup>®</sup>, Medralone<sup>®</sup>, Medrol<sup>®</sup>, M-Prednisol<sup>®</sup> и Solu-Medrol<sup>®</sup>). Цитокины: интерлейкин-2 (также известный как алдеслейкин и IL-2, торгуемый под названием Proleukin<sup>®</sup>), интерлейкин-11 (также известный как опревелкин, торгуемый под названием Neumega<sup>®</sup>), альфа-интерферон (также известный как IFN-альфа, торгуемый под названиями Intron-A<sup>®</sup> и Roferon-A<sup>®</sup>). Негативные регуляторы рецепторов эстрогена: фулвестрант (торгуется под названием Faslodex<sup>®</sup>). Антиэстрогены: тамоксифен (торгуемый под названием Novaldex<sup>®</sup>). Торемифен (торгуемый под названием Fareston<sup>®</sup>). Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM): ралоксифен (торгуемый под названием Evista<sup>®</sup>). Агонисты лютеинизирующего гормона-рилизинг гормона (LHRH): гозерелин (торгуемый под названием Zoladex<sup>®</sup>).

**[00484]** Прогестероны: мегестрол (также известный как ацетат мегестрола, торгуемый под названием Megace<sup>®</sup>). Различные цитотоксические агенты: триоксид мышьяка (торгуемый под названием Trisenox<sup>®</sup>), аспарагиназа (также известная как L-аспарагиназа, Erwinia L-аспарагиназа, торгуемая под названиями Elspar<sup>®</sup> и Kidrolase<sup>®</sup>). Противорвотные препараты: антагонисты рецептора NK-1: касопитант (торгуемый под названиями Rezonis<sup>®</sup> и Zunrisa<sup>®</sup> компанией GlaxoSmithKline).

**[00485]** Цитопротекторы: амифостин (торгуемый под названием Ethyol<sup>®</sup>), лейковорин (также известный как лейковорин кальция, цитроворум-фактор и фолиниевая кислота). Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: Термин «контрольные точки иммунного ответа» относится к группе молекул, находящихся на клеточной поверхности Т-клеток CD4 и CD8. Молекулы контрольных точек иммунного ответа включают, но не ограничиваются ими, Programmed Death 1 (PD-1), Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD 137, CD40 и LAG3.

Иммунотерапевтические агенты, которые могут действовать в качестве ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, пригодных для применения в способах согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD 160, 2B4 и/или TGFR бета.

**[00486]** Соединения, описанные в настоящем документе, могут функционировать в некоторых вариантах реализации изобретения в качестве аллостерических ингибиторов и

блокировать активацию FGFR2 путем нацеливания на аутоингибированную конформацию FGFR2.

**[00487]** Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть связаны с одним концом вариабельной цепочки, в то время как другой конец вариабельной цепочки может быть связан с лигазой E3. Таким образом, рекрутирование FGFR2 к лигазе приводит к разрушению белка FGFR2.

**[00488]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с антителом. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного препарата. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с ингибитором киназы. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с иммуномодулятором. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения или композиции согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с ингибитором гистондеацетилазы.

**[00489]** В некоторых вариантах реализации изобретения раскрытые соединения могут быть введены нуждающемуся в лечении субъекту в дозах от примерно 0,0001 мг до примерно 100 мг/кг массы тела субъекта, подлежащего лечению, например, от примерно 1,0 до 10 мг/кг. Однако в объем настоящего описания попадают и дополнительные варианты.

**[00490]** Раскрытое соединение можно вводить самостоятельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, такими как разбавители, наполнители, водный раствор и даже органические растворители. Соединения и/или композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в виде таблетки, порошка, пастилки, сиропа, инъекционного раствора и т.п. Дополнительные ингредиенты, такие как вкусоароматический агент, связующее вещество, вспомогательные вещества и т.п., также попадают в объем настоящего изобретения.

**[00491]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение фармацевтических композиций и/или лекарственных средств, содержащих

соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, в способе лечения болезненного состояния и/или состояния, вызванного киназой FGFR2 или как-либо связанного с ней. Например, в настоящем изобретении предложены способы лечения субъектов, нуждающихся в этом (например, субъектов, страдающих раком (например, лейкемией, раком молочной железы, легкого и/или колоректальным раком)), эффективным количеством соединения, раскрытого в настоящем описании, и необязательно эффективным количеством дополнительного соединения (например, терапевтического агента), например, представленного в настоящем описании.

**[00492]** В некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения включает стадии (i) идентификации субъекта, нуждающегося в таком лечении, (ii) предоставления раскрытого в описании соединения или его фармацевтически приемлемой соли и (iii) введения указанного соединения в терапевтически эффективном количестве для лечения, подавления и/или предупреждения заболевания или патологического состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

**[00493]** В некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения включает стадии (i) идентификации субъекта, нуждающегося в таком лечении, (ii) предоставления композиции, содержащей раскрытое в описании соединение или его фармацевтически приемлемую соль и (iii) введения указанной композиции в терапевтически эффективном количестве для лечения, подавления и/или предупреждения заболевания или патологического состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

**[00494]** В некоторых вариантах реализации изобретения указанный субъект представляет собой животное. Животные включают всех членов животного мира, а не ограничиваются только людьми, мышами, крысами, кошками, обезьянами, собаками, лошадьми и свиньями. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект представляет собой мышь, крысу, кошку, обезьяну, собаку, лошадь или свинью.

**[00495]** В некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения, предупреждения и/или подавления патологического состояния, связанного с FGFR2, включает стадии (i) идентификации субъекта, нуждающегося в таком лечении, (ii) предоставления соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем

описании, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, и (iii) введения указанного соединения или композиции в терапевтически эффективном количестве для лечения, предупреждения и/или подавления заболевания или патологического состояния, связанного с FGFR2, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

**[00496]** В соответствии со способами согласно настоящему изобретению, соединения согласно настоящему изобретению вводят субъекту в терапевтически эффективном количестве, т.е. достаточном для облегчения или смягчения симптомов, связанных с активностью киназы FGFR2 у субъекта. Это количество легко определит специалист в данной области техники на основании известных процедур, включая анализ кривых титрования, полученных *in vivo*, и способов и количественных определений, раскрытых в настоящем документе.

**[00497]** В некоторых вариантах реализации изобретения эти способы включают введение терапевтически эффективной дозы соединений согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективная доза составляет по меньшей мере примерно 0,0001 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 0,001 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 0,01 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 0,05 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 0,1 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 0,25 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 0,3 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 0,5 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 0,75 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 1 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 2 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 3 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 4 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 5 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 6 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 7 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 8 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 9 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 10 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 15 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 20 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 25 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 30 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 40 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 50 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 75 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 100 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 200 мг/кг массы тела, по

меньшей мере примерно 250 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 300 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 350 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 400 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 450 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 500 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 550 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 600 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 650 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 700 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 750 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 800 мг/кг массы тела, по меньшей мере примерно 900 мг/кг массы тела или по меньшей мере примерно 1000 мг/кг массы тела. Следует понимать, что любая из доз, перечисленных в настоящем документе, может представлять собой верхнюю или нижнюю границу диапазона доз и может быть объединена с любой другой дозой с образованием некоторого диапазона доз, включающего его верхнюю и нижнюю границу.

**[00498]** В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективная доза находится в диапазоне от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг/кг массы тела, от примерно 0,1 мг до примерно 6 мг/кг массы тела, от примерно 0,1 мг до примерно 4 мг/кг массы тела или от примерно 0,1 мг до примерно 2 мг/кг массы тела.

**[00499]** В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективная доза находится в диапазоне примерно от 1 до 500 мг, примерно от 2 до 150 мг, примерно от 2 до 120 мг, примерно от 2 до 80 мг, примерно от 2 до 40 мг, примерно от 5 до 150 мг, примерно от 5 до 120 мг, примерно от 5 до 80 мг, примерно от 10 до 150 мг, примерно от 10 до 120 мг, примерно от 10 до 80 мг, примерно от 10 до 40 мг, примерно от 20 до 150 мг, примерно от 20 до 120 мг, примерно от 20 до 80 мг, примерно от 20 до 40 мг, примерно от 40 до 150 мг, примерно от 40 до 120 мг или примерно от 40 до 80 мг.

**[00500]** В некоторых вариантах реализации указанные способы включают введение однократной дозы (например, однократную инъекцию или депонирование). Как вариант, указанные способы включают введение дозы нуждающемуся в этом субъекту один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки на протяжении от примерно 2 до примерно 28 дней, или от примерно 7 до примерно 10 дней, или от примерно 7 до примерно 15 дней, или дольше. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные способы включают длительное или постоянное введение. В то же время в других вариантах реализации изобретения указанные способы включают введение



доз в течение нескольких недель, месяцев, лет или десятилетий. В других вариантах реализации изобретения указанные способы включают введение доз в течение нескольких недель. В других вариантах реализации изобретения указанные способы включают введение доз в течение нескольких месяцев. В других вариантах реализации изобретения указанные способы включают введение доз в течение нескольких лет. В других вариантах реализации изобретения указанные способы включают введение доз в течение нескольких десятилетий.

**[00501]** Вводимая доза может варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики активного ингредиента, способ и путь его введения, время введения активного ингредиента, возраст, пол, состояние здоровья и вес реципиента, характер и степень симптомов, вид проводимого параллельно другого лечения, периодичность проведения лечения и его желаемый эффект, а также скорость выведения. Все они легко определяются и могут быть использованы квалифицированным специалистом для корректировки или подбора доз и/или режимов дозирования.

**[00502]** Точная доза для загрузки в композиции также будет зависеть от способа приема, и решение о ее величине следует принимать в соответствии с мнением практикующего врача и конкретным состоянием каждого субъекта. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения подходящие диапазоны доз для перорального введения соединений согласно настоящему изобретению обычно составляют от примерно 1 мг/сутки до примерно 1000 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет от примерно 1 мг/сутки до примерно 800 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет от примерно 1 мг/сутки до примерно 500 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет от примерно 1 мг/сутки до примерно 250 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет от примерно 1 мг/сутки до примерно 100 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет от примерно 5 мг/сутки до примерно 50 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет примерно 5 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет примерно 10 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет примерно 20 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации

изобретения пероральная доза составляет примерно 30 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет примерно 40 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет примерно 50 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет примерно 60 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет примерно 70 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения пероральная доза составляет примерно 100 мг/сутки. Следует понимать, что любая из доз, перечисленных в настоящем документе, может представлять собой верхнюю или нижнюю границу диапазона доз и может быть объединена с любой другой дозой с образованием некоторого диапазона доз, включающего его верхнюю и нижнюю границу.

### **Композиции**

**[00503]** Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, объединённые с фармацевтически приемлемым носителем. В частности, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, объединённые с одним или более фармацевтически приемлемых носителей. Эти составы включают лекарственные формы, подходящие для перорального, местного, буккального, глазного, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) ректального, вагинального или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в любом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подлежащего лечению, и природы конкретного применяемого соединения. Например, раскрытые композиции могут быть составлены из расчета единичной дозы и/или могут быть приготовлены в виде лекарственных форм для перорального, подкожного или внутривенного введения.

**[00504]** Примерные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или более соединений согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом,

подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. Активный ингредиент может быть смешан, например, с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное целевое соединение включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения желаемого эффекта на процесс протекания или состояние заболевания.

**[00505]** В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемые композиции могут содержать раскрытое соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль в концентрациях, варьирующихся от примерно 0,01 до примерно 2,0 масс.%, например, от 0,01 до примерно 1 масс.% или от примерно 0,05 до примерно 0,5 масс. %. Композиция может быть составлена в виде раствора, суспензии, мази или капсулы и т. п. Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде водного раствора и может содержать дополнительные компоненты, такие как консерванты, буферы, регуляторы тоничности, антиоксиданты, стабилизаторы, модификаторы вязкости и т.п.

**[00506]** Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим носителем, например, обычными таблетировочными ингредиентами, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При ссылках на указанные предварительные композиции гомогенными, подразумевается, что активный ингредиент равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные единичные дозированные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

**[00507]** Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, например, адьюванты, разбавители, вспомогательные вещества, наполнители, лубриканты и носители. В некоторых вариантах реализации изобретения носитель представляет собой разбавитель, адьювант,

вспомогательное вещество или растворяющую основу. В некоторых вариантах реализации изобретения носитель представляет собой разбавитель, адъювант или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения носитель представляет собой разбавитель или адъювант. В некоторых вариантах реализации изобретения носитель представляет собой вспомогательное вещество. Часто фармацевтически приемлемый носитель является химически инертным по отношению к активным соединениям и нетоксичным в условиях применения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей могут включать, например, воду или солевой раствор, полимеры, такие как полиэтиленгликоль, углеводы и их производные, масла, жирные кислоты или спирты. Неограничивающие примеры масел в качестве фармацевтических носителей включают масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. Фармацевтические носители также могут представлять собой солевой раствор, акациевую камедь, желатин, крахмальную пасту, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины и т.п. Кроме того, можно применять вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и окрашивающие агенты. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны, например, в изданиях Remington «The Science and Practice of Pharmacy», 22<sup>nd</sup> Ed. (Allen, Loyd V., Jr ed., Pharmaceutical Press (2012)); «Modern Pharmaceutics», 5<sup>th</sup> Ed. (Alexander T. Florence, Juergen Siepmann, CRC Press (2009)); «Handbook of Pharmaceutical Excipients», 7<sup>th</sup> Ed. (Rowe, Raymond C.; Sheskey, Paul J.; Cook, Walter G.; Fenton, Marian E. eds., Pharmaceutical Press (2012)) (полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки).

**[00508]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему изобретению составлены в фармацевтические композиции для введения субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем и/или носителем. Фармацевтически приемлемый носитель является «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для ее реципиента. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в настоящем изобретении, могут быть выбраны из

различных органических или неорганических материалов, применяемых в фармацевтических рецептурах и включаемых в них в качестве анальгетиков, буферов, связующих, разрыхлителей, разбавителей, эмульгаторов, вспомогательных веществ, наполнителей, скользящих веществ, солубилизаторов, стабилизаторов, суспендирующих агентов, регуляторов тоничности, носителей и загустителей. Также могут быть добавлены фармацевтические добавки, такие как антиоксиданты, ароматизаторы, красители, вкусоароматические добавки, консерванты и подсластители. Примеры подходящих фармацевтических носителей включают, среди прочего, карбоксиметилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу, глицерин, гуммиарабик, лактозу, стеарат магния, метилцеллюлозу, порошки, физиологический раствор, альгинат натрия, сахарозу, крахмал, тальк и воду. В некоторых вариантах реализации изобретения термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата, или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее как подходящий для применения у животных и, в частности, у людей.

**[00509]** Также для применения в указанных рецептурах подходят поверхностно-активные вещества, такие как, например, детергенты. Конкретные примеры поверхностно-активных веществ включают поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, маннит, глицерин, сорбит или полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана; лецитин или карбоксиметилцеллюлозу натрия; или акриловые производные, такие как метакрилаты и другие, анионные поверхностно-активные вещества, такие как щелочные стеараты, в частности, стеарат натрия, калия или аммония; стеарат кальция или стеарат триэтаноламина; алкилсульфаты, в частности, лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия; додецилбензолсульфонат натрия или диоктилсульфосукцинат натрия; или жирные кислоты, в частности, полученные из кокосового масла, катионные поверхностно-активные вещества, такие как водорастворимые четвертичные аммониевые соли с формулой  $N^+R'R''R'''Y^-$ , в которой радикалы R представляют собой идентичные или различные необязательно гидроксильированные углеводородные радикалы, а  $Y^-$  представляет собой анион сильной кислоты, такой как галогенид-, сульфат- и сульфонат-анион; бромид цетилтриметиламмония представляет собой одно из разрешенных к применению катионных поверхностно-активных веществ, аминовые соли с формулой

$N^+R'R''R'''$ , в которых радикалы R представляют собой идентичные или различные необязательно гидроксильированные углеводородные радикалы; одним из разрешенных к применению катионных поверхностно-активных веществ является гидрохлорид октадециламина, неионные поверхностно-активные вещества, такие как необязательно полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана, в частности, Полисорбат 80, или полиоксиэтиленированные алкильные эфиры; полиэтиленгликольстеарат, полиоксиэтиленированные производные касторового масла, сложные эфиры полиглицерина, полиоксиэтиленированные жирные спирты, полиоксиэтиленированные жирные кислоты или сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как замещенные лаурильные соединения бетаина.

**[00510]** При введении субъекту указанное раскрытое соединение и фармацевтически приемлемые носители могут быть стерильными. Подходящие фармацевтические носители также могут включать вспомогательные вещества, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, Полиэтиленгликоль 300, вода, этанол, Полисорбат 20 и т.п. Настоящие композиции при желании также могут содержать незначительные количества увлажняющих или эмульгирующих агентов, или pH-буферизирующих агентов.

**[00511]** Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению получают способами, хорошо известными в области фармацевтики. В некоторых случаях также добавляют один или более вспомогательных ингредиентов (например, буферы, вкусоароматические агенты, поверхностно-активные вещества и т.п.). Выбор носителя определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранным способом введения и стандартной фармацевтической практикой.

**[00512]** Кроме того, соединения и/или композиции согласно настоящему изобретению вводят человеку или животному посредством известных процедур, включая пероральное введение, сублингвальное или буккальное введение. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение и/или композицию вводят перорально.

**[00513]** В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) рассматриваемую композицию смешивают с одним или более фармацевтически приемлемым носителем, таким как

цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота, (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акациевая камедь, (3) увлажнители, такие как глицерин, (4) разрыхлители для улучшения распадаемости, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, (5) замедлители растворения, такие как парафин, (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения, (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, (9) смазочные вещества (лубриканты), такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси и (10) окрашивающие агенты. В случае капсул, таблеток и пилюль композиции могут также содержать буферизующие агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть задействованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

**[00514]** Для целей перорального введения препараты соединений согласно настоящему изобретению могут быть представлены в дозированных лекарственных формах, таких как капсулы, таблетки, порошки, гранулы, или в виде суспензии или раствора. Капсулы по своему составу могут быть желатиновыми, мягкими желатиновыми или твердыми. Рецептуры таблеток и капсул могут дополнительно содержать один или более адъювантов, связующих, разбавителей, разрыхлителей, вспомогательных веществ, наполнителей или лубрикантов, каждый из которых известен из уровня техники. Примеры таких добавок включают углеводы, такие как лактоза или сахароза, безводный двухосновный фосфат кальция, кукурузный крахмал, маннит, ксилит, целлюлозу или ее производные, микрокристаллическую целлюлозу, желатин, стеараты, диоксид кремния, тальк, натрия крахмалгликолят, акациевую камедь, пищевкусовые добавки, консерванты, регуляторы кислотности, разрыхлители и красители. Перорально вводимые композиции могут содержать один или большее количество необязательных агентов, например, подсластителей, таких как фруктоза, аспартам или сахарин, пищевкусовых добавок, таких

как мята перечная, масло винтергреновое или вишневое, красителей и консервантов для получения фармацевтического препарата с приятным вкусом.

**[00515]** Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательным ингредиентом. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), лубриканта, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования смеси рассматриваемой композиции, увлажненной инертным жидким разбавителем, в подходящей формовочной машине. Таблетки и другие твердые дозированные лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут изготовлены с делительными рисками или с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в данной области приготовления фармацевтических лекарственных форм.

**[00516]** Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие дозированные лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к рассматриваемой композиции жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

**[00517]** Суспензии помимо рассматриваемой композиции могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.



**[00518]** Составы для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен путем смешивания рассматриваемой композиции с одним или более подходящих нераздражающих вспомогательных веществ или носителей, содержащих, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела, и следовательно будет плавиться в полости тела и высвобождать активный агент.

**[00519]** Лекарственные формы для трансдермального введения рассматриваемой композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные составы. Активный компонент можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые только могут потребоваться.

**[00520]** Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси.

**[00521]** Порошки и спреи могут содержать, помимо рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

**[00522]** Как вариант, композиции и соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде аэрозоля. Это делается путем приготовления водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих рассматриваемое соединение. Можно использовать неводную суспензию (например, на основе фторуглеродного пропеллента). Можно использовать ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют сдвиговые воздействия на лекарственный препарат, что может привести к разрушению соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях. Обычно водный аэрозоль получают путем смешивания водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции с обычными фармацевтически приемлемыми

носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований к конкретной рассматриваемой композиции, но обычно включают неионогенные поверхностно-активные вещества (Tweens, Pluronic или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновая кислота, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно готовят из изотонических растворов.

**[00523]** Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, пригодные для парентерального введения, содержат рассматриваемую композицию в комбинации с одним или более из фармацевтически приемлемых стерильных изотонических водных или неводных растворов, дисперсий, суспензий или эмульсий или стерильных порошков, которые могут быть восстановлены до стерильных инъеклируемых растворов или дисперсий непосредственно перед их применением и могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента или суспендирующими агентами или загустителями.

**[00524]** Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрывающих материалов, таких как лецитин, путем обеспечения требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ. Например, кристаллические формы, предложенные в настоящем изобретении, могут быть размолоты до достижения конкретного размера частиц, и по меньшей мере в некоторых вариантах реализации изобретения такие кристаллические формы после размола могут оставаться по существу стабильными.

**[00525]** Например, в настоящем изобретении предложена композиция, подходящая для подкожного введения и содержащая суспензию раскрытой кристаллической формы. Подкожное введение может быть более предпочтительным по сравнению с внутривенным введением, которое обычно требует визита к врачу и может быть более болезненным и

инвазивным. Типичная доза кристаллического соединения при введении пациенту может составлять от примерно 1 мг до примерно 8 мг соединения. В варианте реализации настоящего изобретения раскрыта фармацевтически приемлемая композиция, образованная из раскрытой кристаллической формы, например, путем смешивания кристаллической формы с вспомогательным веществом и/или растворителем.

**[00526]** В одном варианте реализации изобретения предложена композиция, содержащая раскрытую кристаллическую форму, подходящую для подкожного введения в дозах, достаточных для доставки от примерно 0,001 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 0,5 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,001 мг/кг до примерно 4 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта и вводимых ежедневно, один или более раз в сутки, каждый второй день, каждый третий или четвертый день, каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В некоторых вариантах реализации изобретения требуемая доза может быть доставлена с применением множественных введений (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти введений). В определенных вариантах реализации изобретения введение может производиться один раз, два раза или три раза в неделю.

**[00527]** Лечение можно продолжать в зависимости от потребности в течение долгого или короткого периода времени. Композиции можно вводить по схеме, например, от одного до четырех или более раз в сутки. Подходящий период лечения может, например, составлять по меньшей мере примерно одну неделю, по меньшей мере примерно две недели, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно шесть месяцев, по меньшей мере примерно 1 год или без ограничения срока. Период лечения может быть завершен по мере достижения желаемого результата, например, когда достигнута цель потери веса. Схема лечения может включать корректирующую фазу, в течение которой вводят дозу, достаточную для обеспечения снижения массы тела, и за которой может последовать поддерживающая фаза, в течение которой вводят, например, более низкую дозу, достаточную для обратного набора массы тела. Подходящая поддерживающая доза, вероятно, будет найдена в нижних частях дозовых диапазонов, предложенных в данном описании, но корректирующие и поддерживающие дозы для

индивидуальных субъектов могут быть легко установлены специалистами в данной области техники без каких-либо излишних экспериментов, на основании данных, раскрытых в настоящем описании. Поддерживающие дозы могут быть использованы для поддержания массы тела у субъектов, масса тела которых ранее контролировалась другими средствами, включая диету и физические упражнения, бариатрические процедуры, такие как операции по шунтированию или бандажированию желудка, или средства лечения, применяющие другие фармакологические агенты.

#### **[00528]           Композиция**

В определенных вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму Соединения I-1 или его сольвата, как это описано в настоящем документе. В определенных вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как это описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена капсула с немедленным высвобождением, содержащая кристаллическую форму (например, Форму А) Соединения I-1 или его сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула с немедленным высвобождением содержит примерно 10 мг кристаллической формы (например, Формы А) Соединения I-1 или его сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула с немедленным высвобождением содержит примерно 50 мг кристаллической формы (например, Формы А) Соединения I-1 или его сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула с немедленным высвобождением содержит примерно 100 мг кристаллической формы (например, Формы А) Соединения I-1 или его сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения капсула с немедленным высвобождением содержит промежуточную порошковую смесь, которая может быть получена путем непосредственного смешивания кристаллической формы (например, Формы А) Соединения I-1 или его сольвата с одним или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

#### **Наборы**

**[00529]** В одном из вариантов реализации изобретения предложен набор для лечения или смягчения предполагаемого заболевания или расстройства. Например, описанный набор содержит раскрытое кристаллическое соединение, например кристаллическую форму соединения Формулы (I), помещённую, например, в первый контейнер. В некоторых вариантах реализации изобретения набор может дополнительно включать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, помещённое, например, во второй контейнер. Такие предполагаемые наборы могут включать письменные инструкции, описывающие приготовление фармацевтической композиции, подходящей для введения пациенту, из кристаллической формы. Например, в письменных инструкциях может быть описано приготовление фармацевтически приемлемой формы для последующего введения пациенту, например, путем смешивания вспомогательного вещества и кристаллического соединения, раскрытого в настоящем описании. Описываемые наборы могут дополнительно содержать письменные инструкции, излагающие информацию о том, как вводить полученную композицию пациенту.

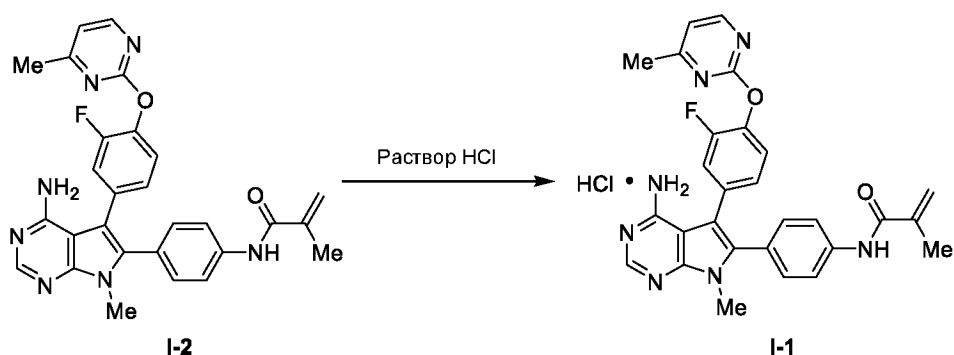
### **Способы получения**

**[00530]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рассматривается способ получения раскрытой в описании кристаллической формы соединения Формулы (I), например, Соединения I-1, включающий (a) получение раствора Соединения I-1 в растворителе, содержащем по меньшей мере один из EtOH, ACN, MEK, EtOAc, IPAc, IPA, THF, MtBE, толуола, 1,4-диоксана и воды, (b) нагревание указанного раствора до полного растворения Соединения I-1, (c) регулирование температуры таким образом, чтобы твердое вещество выпало из раствора в осадок и (d) выделение кристаллической формы Соединения I-1.

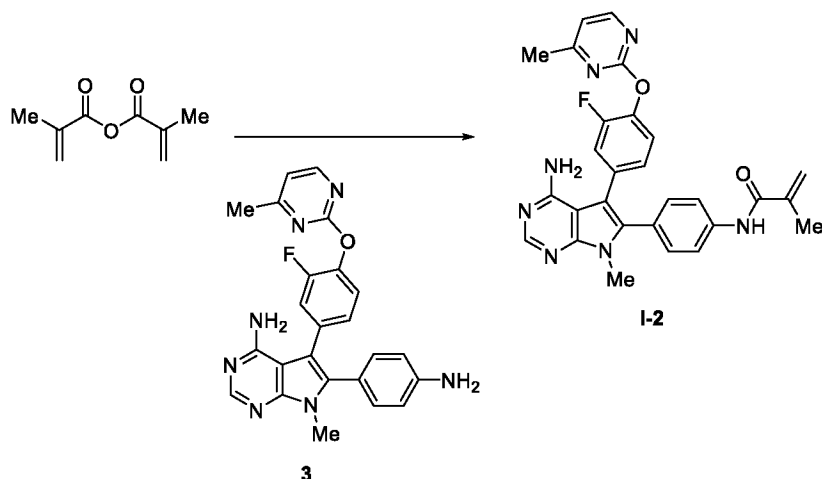
**[00531]** В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель представляет собой EtOH. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель содержит ACN. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель содержит EtOAc. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель содержит IPAc. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель содержит IPA. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель содержит THF. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель содержит MtBE. В некоторых вариантах реализации

изобретения растворитель содержит толуол. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель содержит 1,4-диоксан. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель содержит EtOH и воду (9 об/1 об). В некоторых вариантах реализации изобретения нагревание раствора включает нагревание раствора примерно до 50°C. В некоторых вариантах реализации изобретения регулирование температуры включает охлаждение раствора примерно до 5°C.

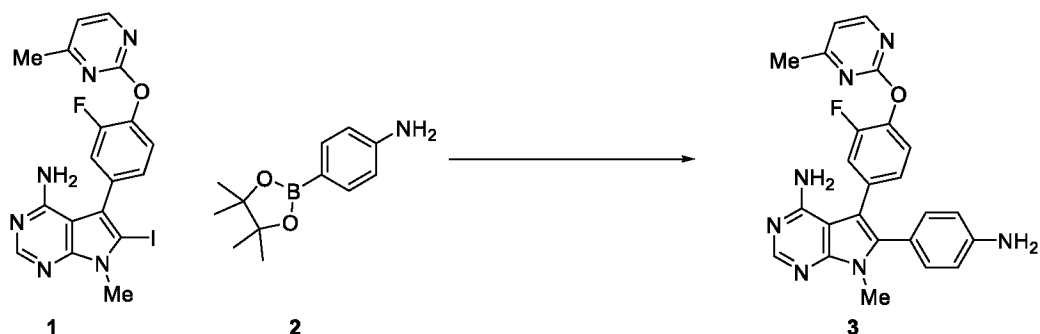
**[00532]** Далее в настоящем документе описан способ получения соединения Формулы I-1, включающий стадию подкисления соединения Формулы I-2 раствором HCl, в результате чего образуется соединение Формулы I-1:



**[00533]** В других вариантах реализации изобретения описанный способ дополнительно включает стадию реакции сочетания метакрилового ангидрида с соединением Формулы 3, в результате чего образуется соединение Формулы I-2:



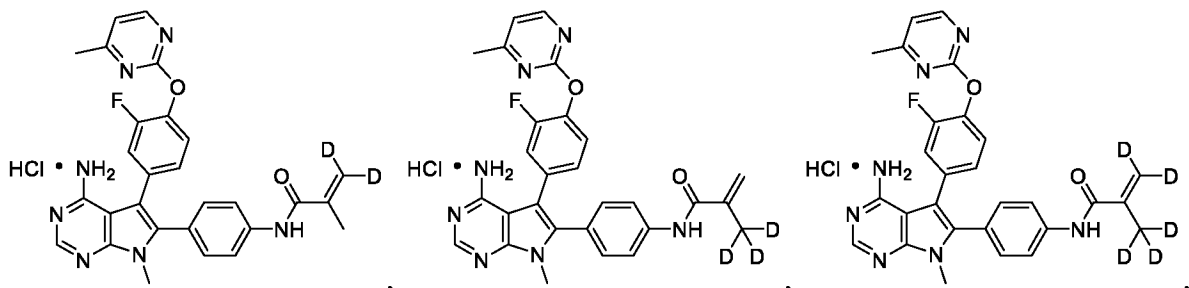
**[00534]** В других вариантах реализации изобретения описанный способ дополнительно включает стадию реакции сочетания соединения Формулы 1 с соединением Формулы 2, в результате чего образуется соединение Формулы 3:

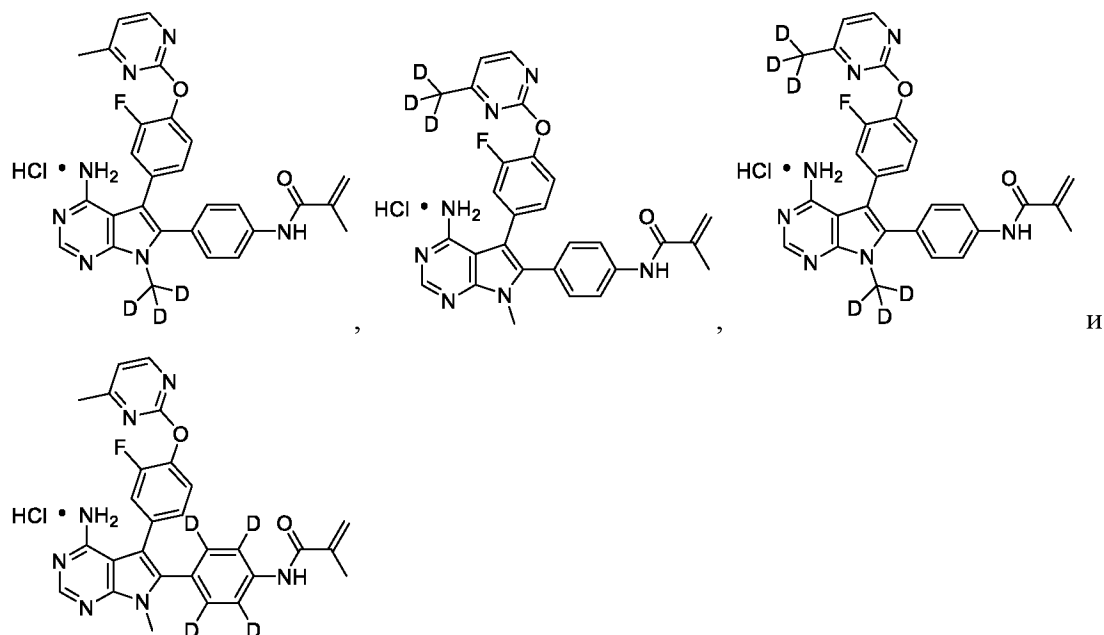


### Дейтерированные аналоги

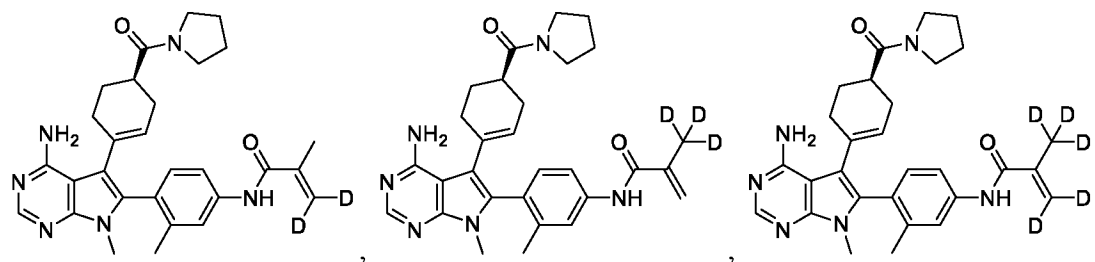
**[00535]** Специалистам в данной области техники понятно, что дейтерированные аналоги соединений Формулы (I), Формулы (II), Формулы (III) или Формулы (IV) могут быть получены из исходных дейтерированных материалов с применением способов синтеза, описанных в настоящем документе. В настоящем документе термин «дейтерированные аналоги» соединения определенной формулы означает соединения, имеющие структуру согласно указанной формуле, за тем лишь исключением, что в указанной структуре имеется по меньшей мере одна замена водорода на дейтерий.

**[00536]** Согласно одному аспекту изобретения технологические процессы и способы синтеза, описанные в настоящем документе, предусматривают применение дейтерированных исходных соединений при получении дейтерированных аналогов соединений Формулы (I). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение подразумевает дейтерированные аналоги соединений Формулы (I). Например, синтез дейтерированных аналогов соединений Формулы (I) предусматривает, но не ограничивается ими, следующие соединения:

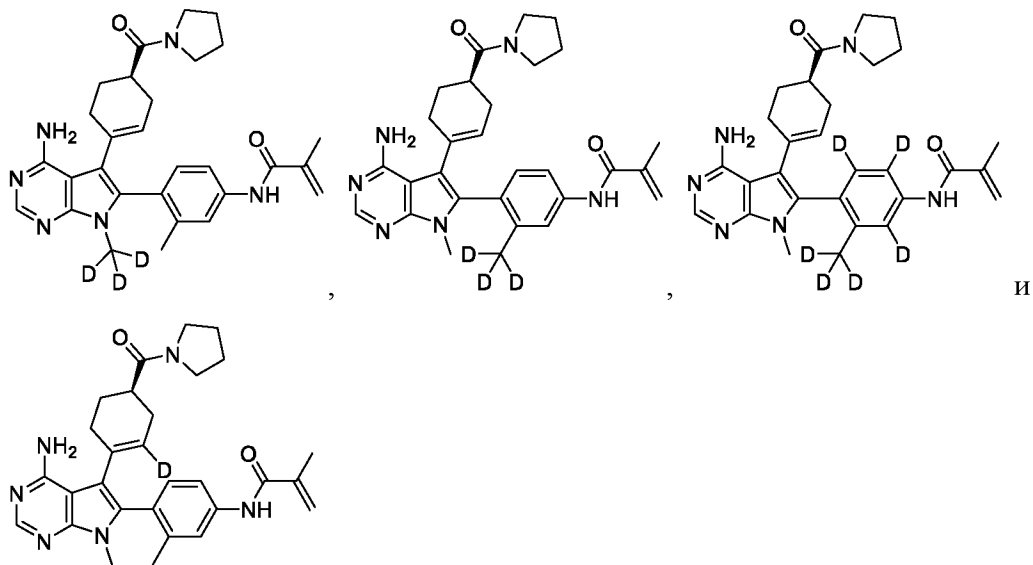




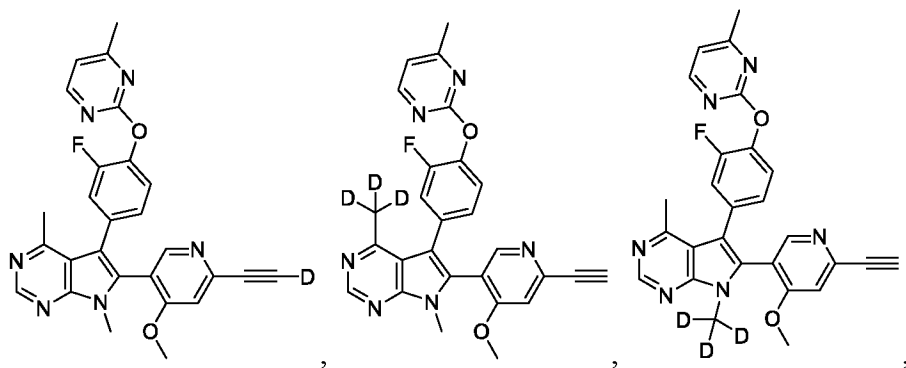
[00537] Согласно одному аспекту изобретения технологические процессы и способы синтеза, описанные в настоящем документе, предусматривают применение дейтерированных исходных соединений при получении дейтерированных аналогов соединений Формулы (II). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение подразумевает дейтерированные аналоги соединений Формулы (II). Например, синтез дейтерированных аналогов соединений Формулы (II) предусматривает, но не ограничивается ими, следующие соединения:

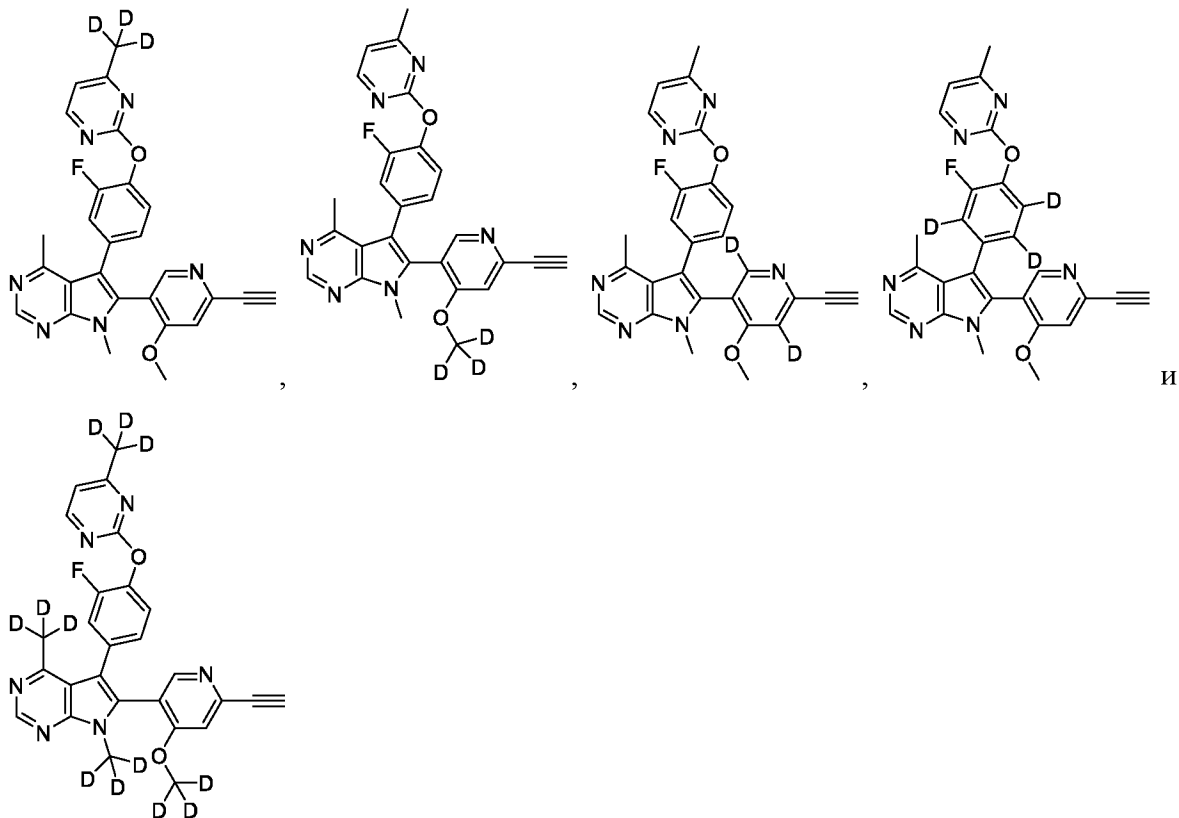




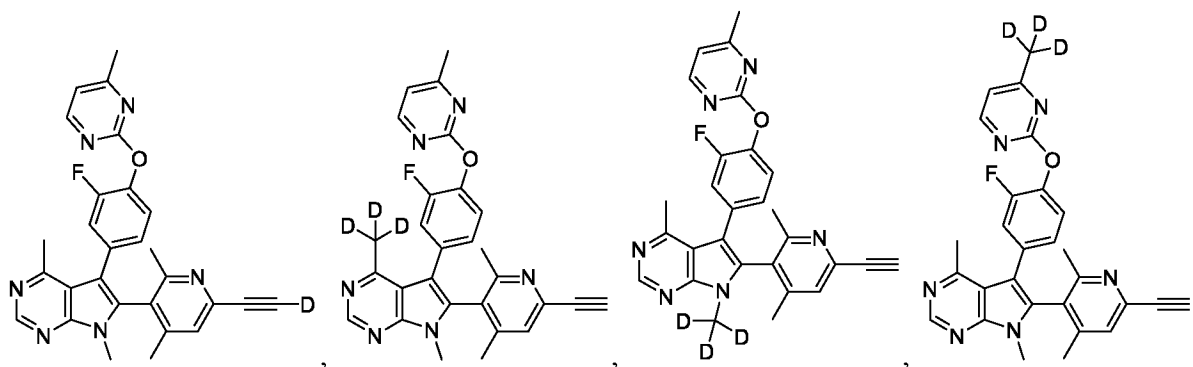


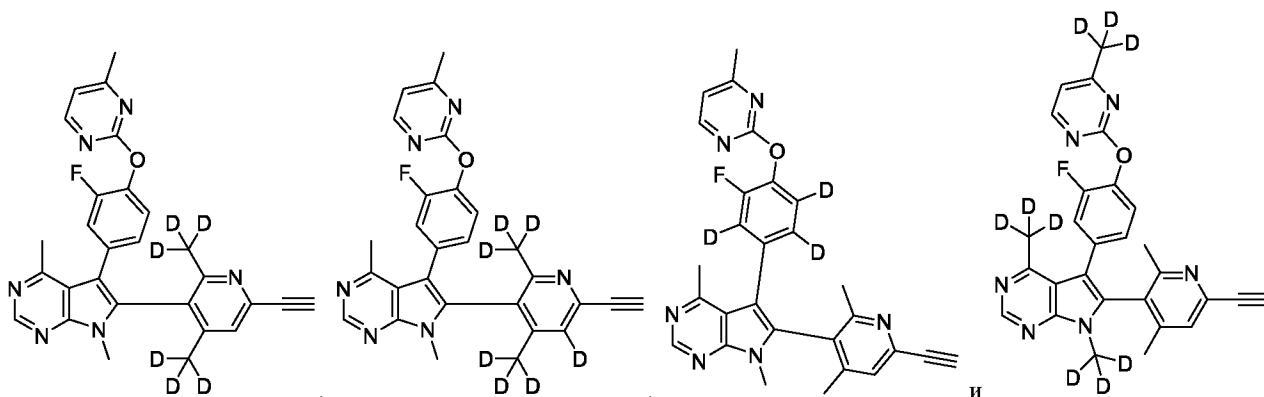
**[00538]** Согласно одному аспекту изобретения технологические процессы и способы синтеза, описанные в настоящем документе, предусматривают применение дейтерированных исходных соединений при получении дейтерированных аналогов соединений Формулы (III). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение подразумевает дейтерированные аналоги соединений Формулы (III). Например, синтез дейтерированных аналогов соединений Формулы (III) предусматривает, но не ограничивается ими, следующие соединения:





**[00539]** Согласно одному аспекту изобретения технологические процессы и способы синтеза, описанные в настоящем документе, предусматривают применение дейтерированных исходных соединений при получении дейтерированных аналогов соединений Формулы (IV). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение подразумевает дейтерированные аналоги соединений Формулы (IV). Например, синтез дейтерированных аналогов соединений Формулы (IV) предусматривает, но не ограничивается ими, следующие соединения:





### ПРИМЕРЫ

**[00540]** Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными путями, исходя из рекомендаций, представленных в настоящем документе, и методов синтеза, известных в данной области техники. Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют описание различных аспектов сущности изобретения, представленных в настоящем документе.

**[00541]** Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD): Если иное не оговорено особо, рентгеновские порошковые дифрактограммы получали на дифрактометре Bruker D2 Phaser Gen 2 при излучении Cu K $\alpha$  (30 кВ, 10 мА), с гониометром  $\theta$  -  $\theta$ , щелью расходимости (0,2 мм) и детектором SSD160 (режим 1D) с отверстием 4,799°. Для сбора данных использовали программное обеспечение Diffrac.Commander версии 6.5.0.1, а для представления данных использовали продукт Diffrac.Eva версии 4.2.1.11. Дифрактограммы XRPD получали при условиях окружающей среды путем отражения на плоском кварцевом планшете с нулевым фоном при вращении со скоростью 15 оборотов в минуту. Диапазон сбора данных составлял 3,0-40,0° 2 $\theta$  с шагом 0,02025° и временем сбора 0,25 секунды на шаг.

**[00542]** Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): Данные DSC получали на приборе TA Instruments Q2000 DSC. Заданную навеску образца в пределах от 2,0 до 10,0 мг помещали в алюминиевый тигель и нагревали со скоростью 10°C в минуту от 40°C до 300°C или варьировали согласно требованиям эксперимента. Образец обдували постоянным током сухого азота со скоростью 100 мл/мин. Управление прибором и сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения Q Advantage версии 5.5.23.

Данные обрабатывали и представляли с помощью программного обеспечения TA Universal Analysis 2000 версии 4.5A варианта 4.5.0.5.

**[00543]** Термогравиметрический анализ (TGA): Данные TGA собирали на приборе TA Instruments Q5000 TGA. Заданную навеску образца в пределах от 2,0 до 10,0 мг помещали в алюминиевый тигель и нагревали со скоростью 10°C в минуту от 40°C до 300°C или варьировали согласно требованиям эксперимента. Образец обдували постоянным током сухого азота со скоростью 25 мл/мин. Управление прибором и сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения Q Advantage версии 5.5.23. Данные обрабатывали и представляли с помощью программного обеспечения TA Universal Analysis 2000 версии 4.5A варианта 4.5.0.5.

**[00544]** Динамическая сорбция паров (DVS): Измерения динамической сорбции паров (DVS) проводили на приборе TA Instruments QS000 SA. Заданную навеску образца в пределах от 2,0 до 10,0 мг помещали в платиновый тигель. Образец оставляли для достижения равновесия при 50°C и 0% относительной влажности (RH) на время 60 минут. Образец затем уравнивали при 25°C, после чего производили линейное повышение влажности от 0 до 95% RH ступенями по 5% каждый час. Аналогичный профиль линейного изменения влажности использовали для цикла десорбции. Образец после измерений DVS также подвергали XRPD анализу.

<b>Классификация гигроскопичности</b>	<b>Критерий поглощения воды*</b>
Расплывающийся	Поглощается количество воды, достаточное для образования жидкости
Очень гигроскопичный	W% $\geq$ 15%
Гигроскопичный	W% $\geq$ 2%
Слабо гигроскопичный	W% $\geq$ 0,2%
Негигроскопичный	W% $<$ 0,2%

\*При 25  $\pm$  1°C и 80  $\pm$  2% RH (Европейская Фармакопея 6.0)

**[00545]** Ионная хроматография (IC): Данные получали на приборе Metrohm 930 Compact IC Flex с помощью автодозатора 858 Professional и системы управления дозированием 800 Dosino посредством программного обеспечения IC MagicNet. Точные навески образцов готовили в виде исходных растворов в подходящем растворителе. Количественные определения проводили путем сравнения со стандартными растворами с

известной концентрацией анализируемого иона. Анализы проводили в двух повторностях и определяли среднее значение, если иное не было указано особо.

Методика катионной хроматографии:

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
Тип методики	Катионный обмен
Колонка	Metrosep C4 – 250 (4,0 x 250 мм)
Температура колонки (°С)	Окружающая (комнатная)
Объем вводимой пробы (мкл)	Разный
Детектирование	Кондуктометрический детектор
Скорость потока (мл/мин)	0,9
Элюент	1,7 мМ раствор азотной кислоты 0,7 мМ раствор дипиколиновой кислоты в 5%-ном водном растворе ацетона

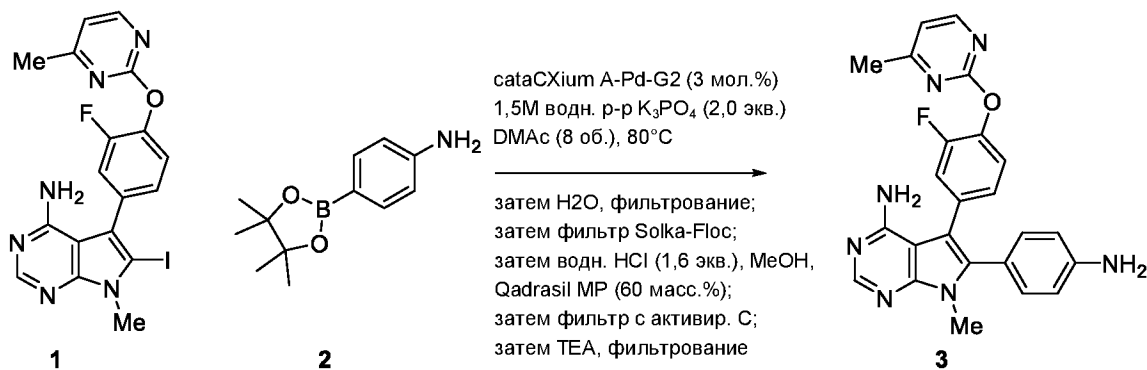
Методика анионной хроматографии:

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
Тип методики	Анионный обмен
Колонка	Metrosep A Supp 5 – 150 (4,0 x 150 мм)
Температура колонки (°С)	Окружающая (комнатная)
Объем вводимой пробы (мкл)	Разный
Детектирование	Кондуктометрический детектор
Скорость потока (мл/мин)	0,7
Элюент	3,2 мМ раствор карбонат натрия 1,0 мМ раствор гидрокарбоната натрия в 5%-ном водном растворе ацетона

**Пример 1 – Синтез N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида гидрохлорида**

**(Соединение I-1)**

Стадия 1. Получение Соединения 3



[00546] В футерованном стеклом сосуде объемом 400 л создавали инертную атмосферу продувкой азотом, и перед началом реакции его споласкивали очищенной водой. В сосуд объемом 400 л заливали очищенную воду (31,4 кг, 2,5 об.) и безводный ортофосфат калия (11,1 кг, 2 экв.). Смесь перемешивали и охлаждали до 15,4°C. Водный (гидратированный) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> выгружали в чистый пластиковый барабан. В сосуд объемом 400 л загружали Соединение 1 (12,5 кг, 1 экв.) и Соединение 2 (9,6 кг, 1,2 экв.), после чего сосуд продували азотом. После этого добавляли диметилацетамид (DMAc, 94,8 кг, 8 об.) и затем водный K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Процесс добавления водного K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> был умеренно экзотермическим. Поэтому скорость добавления корректировали, так чтобы поддерживать температуру в реакционной смеси ниже 60°C (t<sub>max</sub> 31,1°C). Реакционная смесь в это время была гетерогенной. Содержимое сосуда дегазировали путем 3-кратного циклического нагнетания и откачки азота в пределах от 1 бар до 0 бар (манометрического давления). Затем в сосуд загружали катализатор cataCXium A-Pd-G2 (хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II), 0,53 кг, 3 мол. %) в виде суспензии в DMAc (0,93 + 0,95 кг). Катализатор в DMAc образовывал густую суспензию. Содержимое сосуда нагревали при 80°C в течение 2 часов. По мере протекания реакции цвет реакционной смеси изменялся от бледно-коричневого до темно-коричневого. Затем реакционную смесь охлаждали до 19,9°C. В сосуд добавляли очищенную воду (150,2 кг, 12 об.) на протяжении 2 часов, так чтобы поддерживать температуру его содержимого

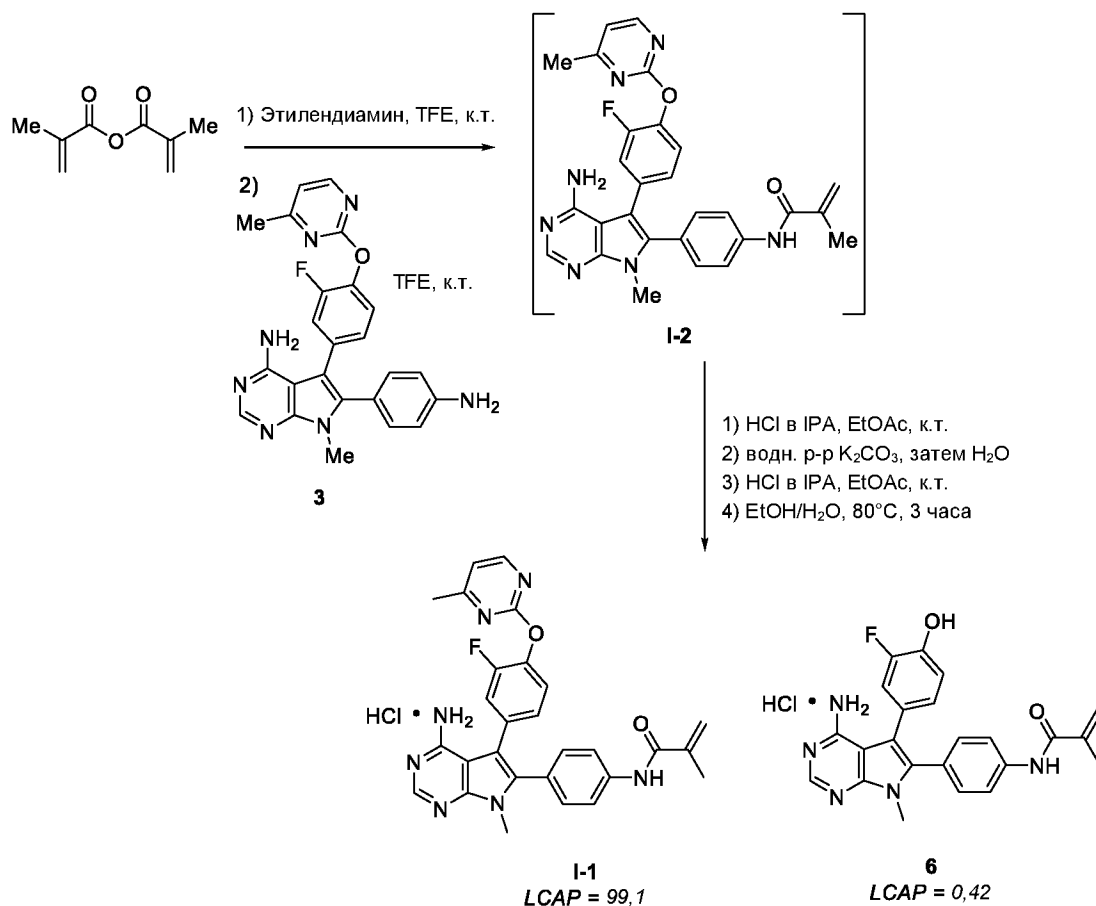
ниже 25°C (в пределах 15,9°C - 20,3°C). Затем реакционную смесь выдерживали при 15,4°C в течение 16 часов.

**[00547]** Смесь фильтровали на большом фильтре Oyster (ø820 mm), и осадок на фильтре промывали смесью DMAc и воды 1:1 (11,6 + 12,5 кг, 1 + 1 об.), затем чистой водой (50,2 кг, 4 об.), в результате чего получали влажную лепёшку сырого (неочищенного) материала. Фильтровую лепёшку сырого материала переносили в сосуд объёмом 400 л. Затем в сосуд заливали MeOH (88,8 кг, 9 об.), и полученное содержимое охлаждали до температуры ниже 20°C (примерно 16,5°C). Затем с помощью дозирующего насоса в течение 12 мин добавляли водный раствор HCl (4,16 кг, 1,6 экв.), поддерживая содержимое сосуда при температуре ниже 20°C (примерно 13,9-16,8°C).  $V_{\text{раствора}} = 135$  л. В большой фильтр Oyster загружали целлюлозный материал Solka-Floc 100 NF (6,0 кг, так чтобы получить слой толщиной примерно 5 см). Затем содержимое сосуда объёмом 400 л фильтровали через слой материала Solka-Floc, и отделённый осадок твердых отходов на фильтре промывали MeOH (10,4 кг, 1 об.). Процедура фильтрации занимала примерно 1,5 часа. Отфильтрованный раствор Соединения 4 · HCl в MeOH повторно загружали в сосуд объёмом 400 л. В малый фильтр Oyster (ø416 мм) загружали материал Quadrasil MP (7,0 кг, 60 масс. % относительно теоретического выхода Соединения 4), и содержимое сосуда объёмом 400 л рециркулировали через этот очистной материал в течение 4 часов.

**[00548]** Затем раствор перекачивали из малого фильтра Oyster обратно в сосуд объёмом 400 л, и твердый остаток, полученный на очистном материале, промывали MeOH (10,2 кг, 1 об.), направляя смывы в тот же сосуд. После этого собирали фильтровальную установку CUNO объёмом 110 литров с 12-дюймовым картриджем с активированным углем (R53SP). Содержимое сосуда объёмом 400 л рециркулировали через картридж с активированным углем на фильтровальной установке CUNO в течение 1 часа. Затем содержимое фильтровальной установки CUNO перекачивали обратно в сосуд объёмом 400 л. После этого фильтровальную установку промывали MeOH (10,2 кг, 1 об.). В сосуд объёмом 400 л добавляли раствор триэтиламина (4,26 кг, 1,6 экв.) в MeOH (9,8 кг, 1 об.) в течение 2 часов, так чтобы поддерживать температуру содержимого сосуда ниже 20°C (в пределах 13,0-13,8°C), чтобы добиться осаждения Соединения 3 в виде свободного основания. Полученную суспензию выдерживали при 15,2°C в течение 18 часов. Суспензию фильтровали через фильтр Oyster, и остаток на фильтре промывали MeOH

(20,2 кг, 2 об.). Осадок продукта на фильтре сушили при 50°C под вакуумом в течение 16 часов. В итоге получали Соединение 3 (11,59 кг, выход 83,0%).

*Стадия 2. Получение смеси Соединения I-1*



**[00549]** Футерованный стеклом реактор объёмом 400 л помещали под полный вакуум на 3 часа перед началом его загрузки для удаления следов остаточных чистящих растворителей. Весь технологический процесс проводили под атмосферой азота. В указанный реактор загружали 2,2,2-трифторэтанол (TFE) (52,8 кг, 4 об.) и метакриловый ангидрид (7,1 кг, 94 масс. %, 43,0 моль, 2,0 экв.), и полученное содержимое охлаждали до 10°C. Добавляли раствор этилендиамина (0,26 кг, 4,3 моль, 0,2 экв.) в TFE (2,8 кг, 0,2 об.), поддерживая температуру в реакторе ниже 30°C, и полученное содержимое выдерживали при 20°C в течение 1 часа. Добавляли предварительно приготовленный раствор Соединения 3 (9,5 кг, 21,5 моль, 1,0 экв.) в TFE (79,2 кг, 6 об.), и полученное содержимое



выдерживали при 20°C в течение 16 часов. Полученный прозрачный раствор Соединения 4 выгружали из реактора в чистый облицованный пластиком барабан.

**[00550]** Все реакционные смеси, растворители и жидкие реагенты далее с этого момента загружали в сосуд через 1,0-микронный фильтр для осветления серии.

Реакционную смесь повторно загружали в сосуд объёмом 400 л, и раствор концентрировали под частичным вакуумом при температуре <45°C до объёма 19 л. Полученный раствор разбавляли EtOAc (171 кг, 20 об.), и всю серию охлаждали до 20°C. Затем в течение 1 часа добавляли 6 н. раствор HCl в изопропанол (3,2 кг, 21,5 моль, 1,0 экв.) при постоянном поддержании температуры содержимого в сосуде на уровне ниже 25°C. Затем полученную суспензию выдерживали при 20°C в течение 17,5 часов.

**[00551]** Затем в течение 1 часа снова добавляли 6 н. раствор HCl в изопропанол (3,2 кг, 21,5 моль, 1,0 экв.) при постоянном поддержании температуры содержимого в сосуде на уровне ниже 25°C. Полученную суспензию также выдерживали при 20°C в течение 17,5 часов. Смесь фильтровали через большой фильтр Oyster, и отфильтрованный осадок промывали EtOAc (17,1 кг (2 об.) x 2). Процедура фильтрования была очень быстрой (<10 мин). Из влажной отфильтрованной лепешки отбирали образец для контроля полученной формы твердого вещества посредством XRPD. Был получен полиморф «Форма D».

**[00552]** Влажную отфильтрованную лепёшку повторно загружали в сосуд объёмом 400 л и добавляли EtOAc (213,8 кг, 25 об.). Затем в течение 30 минут добавляли 0,5 М раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49,7 кг, 23,77 моль, 1,1 экв.). К концу процесса добавления суспензия превращалась в прозрачную двухфазную смесь. Полученное содержимое выдерживали в течение 1 часа. Осадок свободного основания формируется в течение нескольких минут после окончания процесса добавления водного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Из нижнего (водного) слоя отбирали образец для проверки pH с помощью индикаторной бумаги. Значение pH составляло 9. Затем смесь фильтровали через большой фильтр Oyster, и осадок на фильтре промывали смесью EtOAc и H<sub>2</sub>O 1:1 (2 об.). Процедура фильтрования была быстрой (<15 мин). Двухфазный раствор из водного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и EtOAc повторно загружали в сосуд объёмом 400 л и отделяли нижний водный слой. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O (47,5 кг, 5 об.) и отделяли нижний водный слой. Влажную отфильтрованную лепёшку в EtOAc загружали в сосуд объёмом 400 л. Затем в течение 1 часа добавляли 6 н. раствор HCl в изопропанол (3,6 кг, 23,7 моль, 1,1 экв.) при постоянном поддержании

температуры содержимого в сосуде на уровне ниже 25°C. Полученную суспензию также выдерживали при 20°C в течение 17,5 часов. Смесь фильтровали через большой фильтр Oyster, и отфильтрованный осадок промывали EtOAc (17,1 кг (2 об.) x 2). Процедура фильтрования была очень быстрой (<10 мин). Из влажной отфильтрованной лепешки отбирали образец для контроля полученной формы твердого вещества посредством XRPD. Был получен полиморф «Форма J».

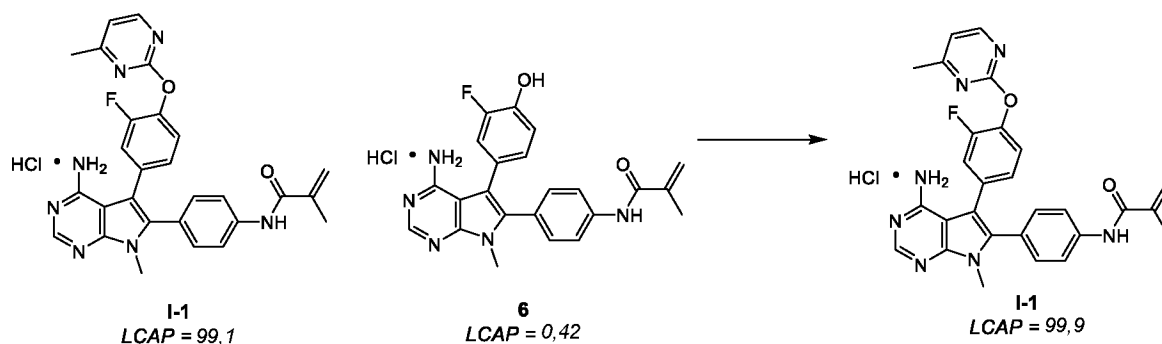
**[00553]** Влажную отфильтрованную лепёшку твердого вещества перегружали в сосуд объёмом 400 л и добавляли воду (4,8 кг, 0,5 об.) и этанол (EtOH) (33,8 кг, 4,5 об.). Суспензию осторожно подогрели от 20 до 50°C в течение 150 минут, выдерживали при 50°C в течение 180 минут и охлаждали от 50 до 20°C в течение 150 минут. Затем суспензию выдерживали при 20°C в течение 10 часов. Затем суспензию снова осторожно подогрели от 20 до 50°C в течение 150 минут, выдерживали при 50°C в течение 180 минут и охлаждали от 50 до 20°C в течение 150 минут. Полученную суспензию выдерживали при 20°C в течение 10 часов. Отбирали образец для проверки формы твердого вещества посредством XRPD. Был получен полиморф «Форма А». Смесь фильтровали через фильтрующую среду фильтра Oyster, и отфильтрованную лепёшку продукта промывали смесью EtOH и H<sub>2</sub>O 9:1 (2 об.). Продукт сушили под вакуумом при 60°C в атмосфере азота в течение 18,5 часов, в результате чего получали 9,00 кг Соединения I-1 (выход 77%) и Соединения 6. Соединение I-1: MS [M+1] = 510,20. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,33 (m, J = 8,6, 2,3 Гц, 3H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 7,12 (s, 0H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

**[00554]** Методика ВЭЖХ на колонке HALO ES-CN 4,6 x 150 мм 2,7 мкм со скоростью потока 1,0 мл/мин при температуре колонки 40°C с подвижной фазой А - 0,1% TFA в воде, подвижной фазой В - 0,1% TFA в ацетонитриле и следующим градиентом

Время (минут)	%А	%В
0	90	10
0	70	30
17,5	50	50
18	30	70
20	90	10
25	90	10

показала процент площади пика на хроматограмме ЖХ (LCAP) равный 99,1 для Соединения I-1 и LCAP равный 0,42 для Соединения 6 (при RRT = 0,84).

### Пример 2 – Очистка Соединения I-1



[00555] Весь технологический процесс проводили под атмосферой азота. Сосуд споласкивали метанолом (MeOH) (12,6 кг), который затем утилизировали в качестве отходов. Все растворители и жидкие реагенты далее с этого момента загружали в сосуд через 1,0-микронный фильтр для осветления получаемой серии. В реактор загружали сырую (неочищенную) смесь, содержащую Соединение I-1 (3,8 кг, 7,0 моль, 1,0 экв.) и примесь Соединения 6 после Стадии 2 Примера 1, и метанол (42,1 кг, 14 об.), после чего содержимое сосуда охлаждали до 18°C. Затем в течение 5 минут добавляли раствор NaOH (46-51% в H<sub>2</sub>O, 1,1 кг, 8,4 моль, 1,2 экв.) в MeOH (3,0 кг, 1,0 об.). Во время добавления NaOH растворитель абсорбировался твердым веществом с образованием геля, который снова превращался в суспензию через 3-4 минуты.

[00556] Полученное содержимое выдерживали при 20°C в течение 3 часов. Отбирали образец для проверки величины LCAP примеси Соединения 6 в твердой фазе посредством XRPD. LCAP Соединения 6 в твердом веществе составлял 0,02. Суспензию фильтровали через малый фильтр Oyster, и полученный осадок на фильтре (отфильтрованную лепёшку) промывали MeOH (4 об.). Влажную отфильтрованную лепёшку перегружали обратно в сосуд, и добавляли этилацетат (34,3 кг, 10 об.). Затем в течение 30 минут добавляли 6 н. раствор HCl в изопропанол (1,0 кг, 7,0 моль, 1,0 экв.) при постоянном поддержании температуры содержимого в сосуде на уровне ниже 25°C. Полученную суспензию выдерживали при 20°C в течение 4 часов. Отбирали образец для

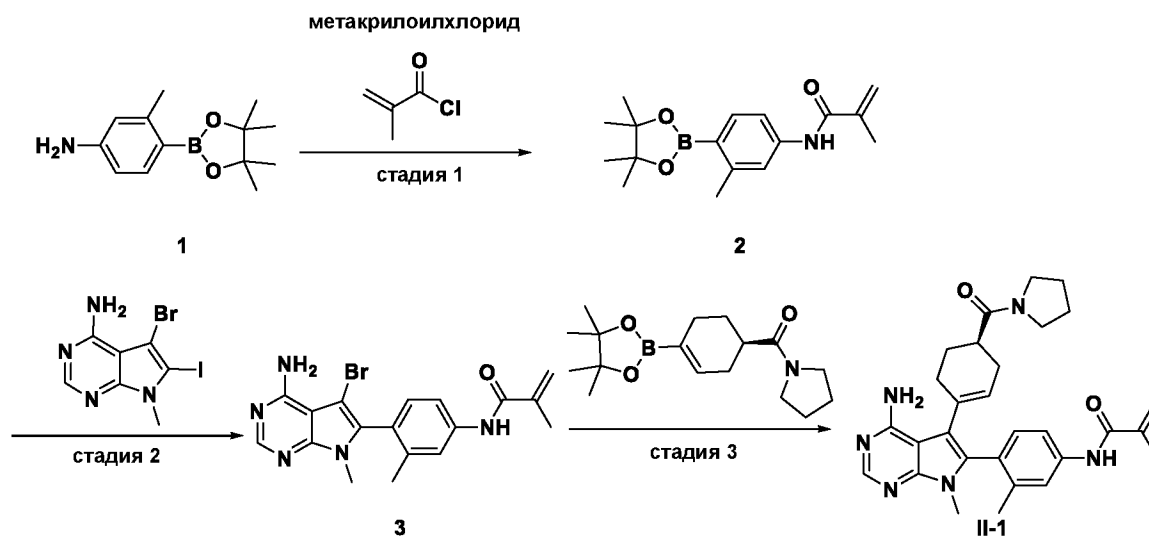
проверки величины LCAP примеси Соединения 6 в твердой фазе посредством XRPD. LCAP Соединения 6 в твердом веществе составлял 0,02. Суспензию фильтровали через малый фильтр Oyster, и осадок на фильтре промывали EtOAc (6,9 кг (2 об.) и затем этанолом (EtOH) (12,0 кг (4 об.) x 2). Из влажной отфильтрованной лепешки отбирали образец для контроля полученной формы твердого вещества посредством XRPD.

Получали смесь полиморфов Формы А и 4.

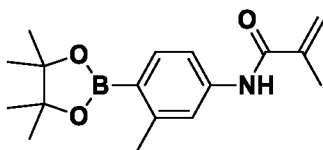
**[00557]** Влажную фильтровую лепёшку перегружали в сосуд и добавляли воду (1,9 кг, 0,5 об.) и этанол (13,5 кг, 4,5 об.). Суспензию осторожно подогревали от 20 до 50°C в течение 150 минут, выдерживали при 50°C в течение 180 минут и охлаждали от 50 до 20°C в течение 150 минут. Затем суспензию выдерживали при 20°C в течение 10 часов. Отбирали образец для проверки формы твердого вещества посредством XRPD. Был получен полиморф «Форма А». Отбирали образец для проверки LCAP примеси Соединения 6 в твердом веществе посредством ВЭЖХ (на колонке HALO ES-CN 4,6 x 150 мм 2,7 мкм со скоростью потока 1,0 мл/мин при температуре колонки 40°C, с продолжительностью цикла 25 минут, подвижной фазой А - 0,1% TFA в воде, подвижной фазой В - 0,1% TFA в ацетонитриле, получали RT1 7,8 мин (Соединение 6) и RT2 9,1 мин (Соединение I-1)). LCAP Соединения 6 в твердом веществе составлял 0,02. Смесь фильтровали через малый фильтр Oyster, и отфильтрованную лепёшку продукта промывали смесью EtOH и H<sub>2</sub>O 9:1 (2 об.). Процедура фильтрования была очень быстрой (<10 мин). Продукт сушили под вакуумом при 60°C в атмосфере азота в течение 18,5 часов, в результате чего получали 2,8 кг Соединения I-1 (выход 74%, LCAP = 99,9).

**[00558]** Вывод: Цель состояла в разработке технологического процесса для снижения уровня содержания примеси с RRT 0,84 от 0,42 LCAP, как это показано в Примере 1, до менее, чем 0,15 LCAP. При применении этого оптимизированного технологического процесса содержание примеси с RRT 0,84 было снижено до уровня 0,02 LCAP при целевом значении менее 0,15 LCAP, и общая чистота была повышена от 99,1 LCAP до 99,9 LCAP.

**Пример 3 – Синтез (R)-N-(4-(4-амино-7-метил-5-(4-(пирролидин-1-карбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламида (Соединение II-1)**

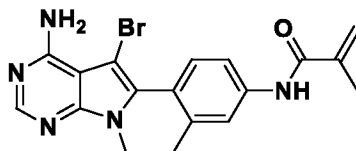


*Стадия 1. Получение N-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метакриламида*



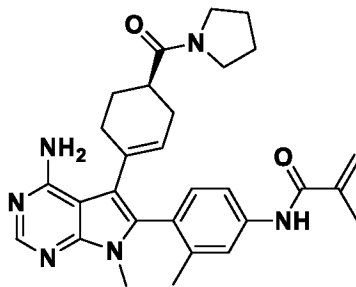
**[00559]** В круглодонную колбу загружали 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (10 г, 42,8 ммоль), метакрилоилхлорид (3,87 г, 42,8 ммоль), пиридин (10,1 г, 128 ммоль), дихлорметан (150 мл) и магнитную мешалку. Раствор перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали под вакуумом. Полученный сырой материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Концентрация под вакуумом приводила к образованию N-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метакриламида (12 г, выход 98%) в виде маслянистой жидкости желтого цвета.

Стадия 2. Получение *N*-(4-(4-амино-5-бром-7-метил-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламида



[00560] В круглодонную колбу загружали *N*-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метакриламид (1 г, 3,48 ммоль), 5-бром-6-иод-7-метил-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (1,22 г, 3,48 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (254 мг, 348 мкмоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,20 г, 10,4 ммоль), смесь DMF и H<sub>2</sub>O (16:1) (15 мл) и магнитную мешалку. Раствор перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органическую фазу трижды промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали под вакуумом. Полученный сырой материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Концентрация в вакууме приводила к образованию *N*-(4-(4-амино-5-бром-7-метил-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламида (440 мг, выход 33%) в виде твердого вещества.

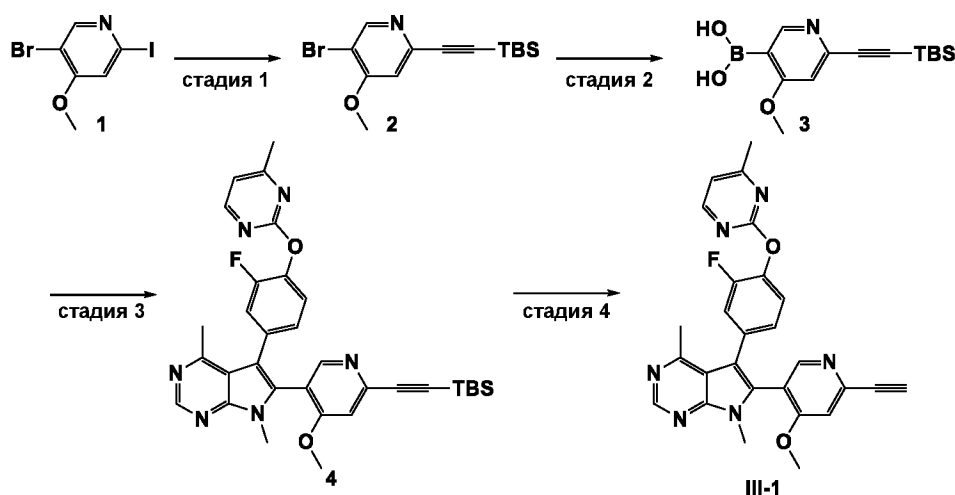
Стадия 3. (*R*)-*N*-(4-(4-амино-7-метил-5-(4-(пирролидин-1-карбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламид



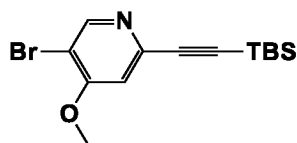
[00561] В плотно закрывающийся реакционный флакон загружали *N*-(4-(4-амино-5-бром-7-метил-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламид (200 мг, 517 мкмоль), 1-[(1*R*)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбонил]пирролидин (156 мг, 517 мкмоль), Pd(pddf)Cl<sub>2</sub> (37,8 мг, 517 мкмоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 мг, 1,55 ммоль), DMF (10 мл) и магнитную мешалку, после чего реакционный флакон трижды подвергали процедуре откачки и продувки азотом. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C. Реакционную смесь гасили водой и

экстрагировали DCM. Органическую фазу трижды промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали под вакуумом. Полученный сырой (неочищенный) материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза А - вода (10 Ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В - ACN, скорость потока - 50 мл/мин, градиент - от 40% В до 62% В в течение 8 мин, 220 нм). После лиофилизации получали (R)-N-(4-(4-амино-7-метил-5-(4-(пирролидин-1-карбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламид (40 мг, выход 16%) в виде твердого вещества. MS [M+1] = 499,35. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,87 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,0, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 6,6 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 17,0 Гц, 2H), 5,91 - 5,79 (м, 1H), 5,66 (ddt, J = 14,5, 4,1, 2,2 Гц, 1H), 5,54 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 3,56 - 3,39 (м, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 2,73 (p, J = 6,3 Гц, 1H), 2,21 (q, J = 15,7, 12,1 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,01 - 1,80 (м, 7H), 1,80 - 1,70 (м, 2H), 1,56 (q, J = 7,9, 7,0 Гц, 2H).

**Пример 4 – Синтез 6-(6-этинил-4-метоксипиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение III-1)**

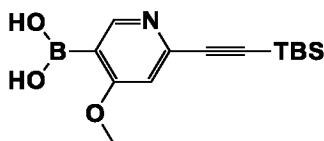


Стадия 1. Получение 5-бром-2-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиримидина



**[00562]** В плотно закрывающийся реакционный флакон загружали 5-бром-2-иод-4-метоксипиридин (600 мг, 2,00 ммоль), CuI (152 мг, 800 мкмоль), Et<sub>3</sub>N (606 мг, 6,00 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 мг, 400 мкмоль), DMF (15 мл) и магнитную мешалку, после чего реакционный флакон трижды подвергали процедуре откачки и продувки азотом, затем добавляли трет-бутил(этинил)диметилсилан (280 мг, 2,00 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом (по 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой (неочищенный) материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 8:1). После концентрирования под вакуумом получали 5-бром-2-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиридин (500 мг, выход 80%) в виде твердого вещества.

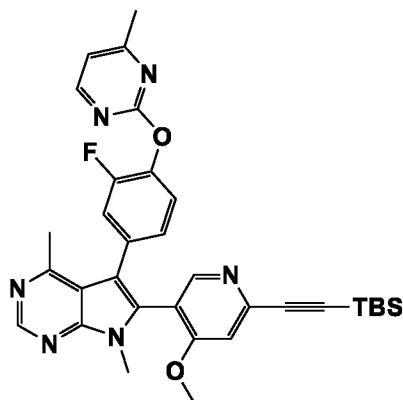
*Стадия 2. Получение (6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты*



**[00563]** В плотно закрывающийся реакционный флакон загружали 5-бром-2-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиридин (480 мг, 1,54 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (467 мг, 1,84 ммоль), AcOK (452 мг, 4,62 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (112 мг, 154 мкмоль), добавляли диоксан (10 мл) и магнитную мешалку, после чего реакционный флакон трижды подвергали процедуре откачки и продувки азотом, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом (EA) (по 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой (неочищенный) материал очищали с помощью ВЭЖХ (элюирование смесью ацетонитрил/вода 0%~60%, 30 минут). После лиофилизации получали (6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (400 мг, выход 94%) в виде твердого вещества.

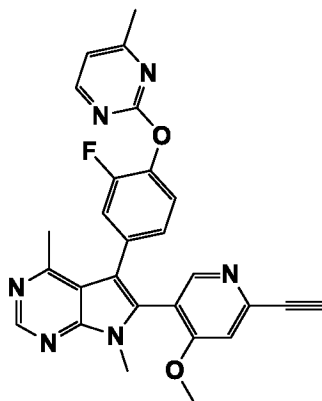


Стадия 3. Получение 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина



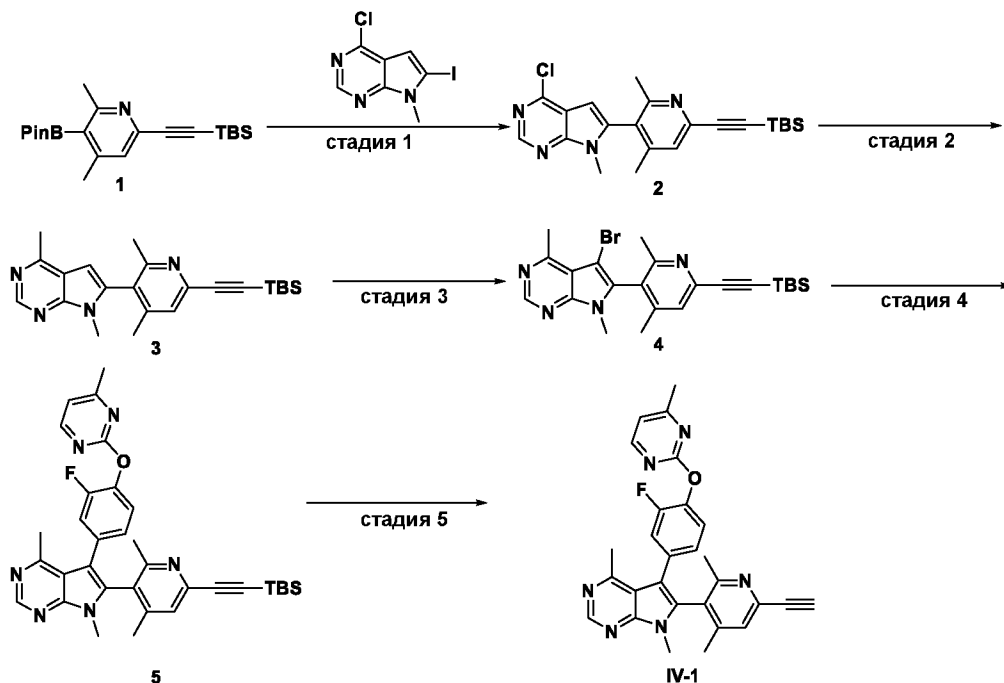
**[00564]** В плотно закрывающийся реакционный флакон загружали 5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-6-иод-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (520 мг, 1,13 ммоль), (6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (380 мг, 1,37 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (358 мг, 3,38 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (82,6 мг, 113 мкмоль), добавляли смесь  $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}=16/1$  (15 мл) и магнитную мешалку, после чего реакционный флакон трижды подвергали процедуре откачки и продувки азотом, и затем смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), и водную фазу трижды экстрагировали  $\text{DCM}$  (по 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой (неочищенный) материал очищали с помощью ВЭЖХ (элюирование смесью  $\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$ ). После лиофилизации получали 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (200 мг, выход 34%) в виде твердого вещества.

Стадия 4. Получение 6-(6-этинил-4-метоксипиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина

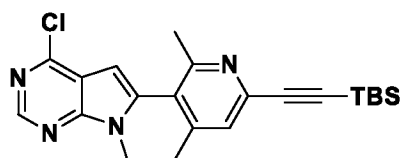


**[00565]** В круглодонную колбу загружали 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-4-метоксипиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (180 мг, 303 мкмоль), TBAF (638 мкг, 638 мкмоль) и магнитную мешалку. Добавляли тетрагидрофуран (5 мл), и раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном (по 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором десять раз, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой (неочищенный) материал очищали с помощью ВЭЖХ (колонка SunFire Prep C18 OBD Column, 19×150 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза А - вода (0,05% FA), подвижная фаза В - ACN (0,1% DEA), скорость потока 25 мл/мин, градиент от 15% В до 38% В за 8 мин, 220 нм). После лиофилизации получали 6-(6-этинил-4-метоксипиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (31,1 мг, выход 21%) в виде аморфного твердого вещества коричневого цвета. MS [M+1] = 481,15. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,41 (s, 6H).

**Пример 5 – Синтез 6-(6-этинил-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединение IV-1)**



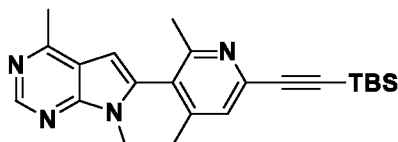
Стадия 1. Получение 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)-4-хлор-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина



[00566] В плотно закрывающийся реакционный флакон загружали 4-хлор-6-иод-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,2 г, 4,1 ммоль), N-6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,82 г, 4,91 ммоль), PAd2nBu Pd-G2 (0,27 г, 0,41 ммоль), PAd2nBu (0,29 г, 0,82 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,61 г, 12,3 ммоль), диоксан (30 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл) и магнитную мешалку, после чего реакционный флакон трижды подвергали процедуре откачки и продувки азотом. Полученную смесь перемешивали в течение 15 часов при 70°C. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный сырой (неочищенный) материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование смесью

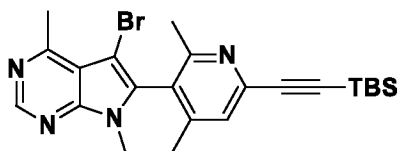
MeOH/DCM=1/100~1/20). После концентрирования под вакуумом получали 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)-4-хлор-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,7 г, выход 42%) в виде твердого вещества.

*Стадия 2. Получение 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина*



**[00567]** В плотно закрывающийся реакционный флакон загружали 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)-4-хлор-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,7 г, 1,7 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,2 г, 0,17 ммоль), THF (20 мл) и магнитную мешалку, после чего реакционный флакон трижды подвергали процедуре откачки и продувки азотом. Затем добавляли Zn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1М, 2,04 мл, 2,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 70°С. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали DCM, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный сырой (неочищенный) материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование смесью MeOH/DCM=1/100~1/30). После концентрирования под вакуумом получали 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,4 г, выход 60%) в виде твердого вещества.

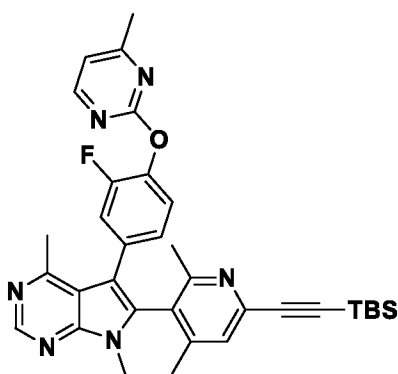
*Стадия 3. Получение 5-бром-6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина*



**[00568]** В круглодонную колбу загружали 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,4 г, 1 ммоль), DMF (10 мл) и магнитную мешалку. Затем добавляли NBS (0,18 г, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным

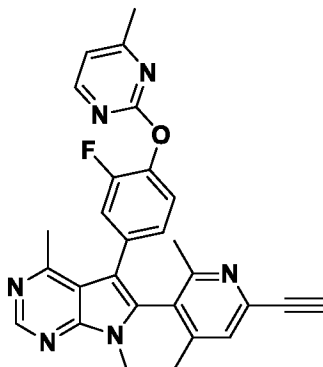
раствором NaHSO<sub>3</sub>, экстрагировали DCM (50 мл \*3), органическую фазу объединяли и дважды промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали под вакуумом, и остаток растворяли в ACN (25 мл) и фильтровали, отфильтрованную лепёшку на фильтре промывали ACN, сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 5-бром-6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиримидин-3-ил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (440 мг, выход 94%) в виде твердого вещества.

*Стадия 4. Получение 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина*



[00569] В круглодонную колбу загружали 5-бром-6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиримидин-3-ил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (440 мг, 0,94 ммоль), 2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)-4-метилпиримидин (371,5 мг, 1,1 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (104 мг, 0,09 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (598 мг, 2,82 ммоль), смесь DME/H<sub>2</sub>O (10:1, 10 мл) и магнитную мешалку, после чего реакционный флакон трижды подвергали процедуре откачки и продувки азотом. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C. После охлаждения смесь разбавляли водой, экстрагировали DCM, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование смесью MeOH/DCM = 1/100~1/10), в результате чего получали 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (300 мг, выход 54%) в виде твердого вещества.

Стадия 5: Получение 6-(6-этинил-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина



**[00570]** В круглодонную колбу загружали 6-(6-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (300 мг, 0,51 ммоль), THF (10 мл) и магнитную мешалку. Затем по каплям добавляли TBAF (0,61 мл, 0,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при к. т. Смесь разбавляли водой, экстрагировали DCM, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали под вакуумом, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 6-(6-этинил-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (100 мг, выход 41%) в виде твердого вещества. MS [M+1] = 479,35. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

**[00571]** 100 мг целевого продукта отправляли на хиральное разделение (колонка CHIRALPAK IF, 2\*25 см, 5 мкм, подвижная фаза А - гексан (0,5% 2М NH<sub>3</sub>-MeOH), подвижная фаза В - смесь EtOH:DCM = 1:1 - ВЭЖХ, скорость потока 20 мл/мин, градиент от 20% В до 20% В в течение 15,5 мин, 220/254 нм. RT1 - 10,826, RT2 - 12,649, объем вводимой пробы 0,8 мл, количество прогонов 5). После лиофилизации получали разделенные ротамеры 6-(6-этинил-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина, представленные продуктом согласно первому пику (43,4 мг) и продуктом согласно более позднему пику (40,2 мг).

**Пример 6 – Скрининг полиморфных форм N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида гидрохлорида (Соединение I-1)**

**[00572]** Скрининг полиморфных форм Соединения I-1 (также называемого гидрохлоридом N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида) проводили в 24 различных растворителях по методике температурного циклирования. Если при охлаждении системы до 25°C в ней не наблюдалось появления взвешенных твердых веществ, то раствор подвергали упариванию. Далее приведена подробная информация о рабочих процедурах:

**[00573]** Превращение Соединения I-1 (Форма D) изучали в безводных и водных условиях при 50°C. В Таблице 1 сведены результаты по преобразованию Формы D, изученные в этих исследованиях. Соединение I-1 (приблизительно 100 мг, Форма D) и подходящий растворитель (10 об.) загружали в отдельные флаконы из прозрачного стекла объемом 1,5 мл, нагревали со скоростью 0,5°C/мин (в течение 1 часа) до 50°C, перемешивали при 50°C в течение 16 часов и охлаждали со скоростью -0,5°C/мин (в течение 1 часа). По истечении этого времени продукты отделяли центрифугированием при 10000 об/мин в течение 10 минут, сушили под пониженным давлением при 40°C и анализировали с помощью XRPD, ВЭЖХ и <sup>1</sup>H ЯМР. Если идентифицировали новую XRPD-дифрактограмму, сухие твердые вещества с новыми XRPD-дифрактограммами также характеризовали с помощью методик PLM, DSC и TGA. Дальнейший скрининг полиморфных форм проводили так, как это показано на карте идентифицированных форм (Фиг. 12).

**[00574]** Краткое описание исследованных растворителей можно найти в Таблице 1:

**Таблица 1**

№	Растворители	Результаты XRPD-анализа
1	Этанол	Форма А
2	Бутанол	Форма А
3	2-Пропанол	Форма А
4	Ацетонитрил	Форма А
5	Ацетон	Форма А
6	Дихлорметан	Форма А
7	Метилэтилкетон	Форма А
8	Метил-трет-бутиловый эфир	Форма А
9	Тетрагидрофуран	Форма D
10	Метилацетат	Форма D
11	Изопропилацетат	Форма D
12	Этилацетат	Форма D
13	EtOH/вода (19/1 об./об.)	Форма А
14	Бутанол/вода (19/1 об./об.)	Форма А
15	2-Пропанол/вода (19/1 об./об.)	Форма А
16	Ацетонитрил/вода (19/1 об./об.)	Форма А
17	Ацетон/вода (19/1 об./об.)	Форма А
18	Метилэтилкетон/вода (19/1 об./об.)	Форма С
19	Метил-трет-бутиловый эфир/вода (19/1 об./об.)	Форма G
20	Тетрагидрофуран/вода (19/1 об./об.)	Форма J
21	Метилацетат/вода (19/1 об./об.)	Форма С
22	Изопропилацетат/вода (19/1 об./об.)	Форма С
23	Этилацетат/вода (19/1 об./об.)	Форма F
24	Вода	Форма G

**Форма А**

[00575] После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму А. Форму А также получали путем нагревания Формы G до 230°C.

[00576] Затем Форму А Соединения I-1 характеризовали посредством DSC, TGA и DVS. Скан DSC Формы А, представленный на Фиг. 1B, показал один эндотермический пик с началом перехода при 277,67°C (энтальпия: 140,7 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 1C) показал потерю массы величиной 0,2503% в диапазоне от 33°C до 80°C и потерю массы



величиной 0,222% в диапазоне от 170°C до 270°C. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы А Соединения I-1 представлены на Фиг. 1D.

[00577] Дифрактограмма XRPD Формы А Соединения I-1 представлена на Фиг. 1А. В Таблице 2.1 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы А Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах  $2\theta$ :

**Таблица 2.1**

Угол $2\theta$ (°) <sup>1</sup>	Относительная интенсивность (%)
7,5	2,9
9,2	12,3
10,4	27,2
11,1	23,9
11,8	9,3
12,3	100,0
12,7	30,3
13,2	11,0
14,0	19,4
14,2	9,2
14,4	10,2
15,2	21,5
15,6	38,0
17,5	3,2
18,2	5,6
18,5	17,4
18,8	7,9
19,2	9,2
19,5	16,3
20,6	7,2
21,7	2,6
22,9	11,6
24,0	43,4
24,8	12,0
25,5	4,3
26,9	5,2
28,1	17,5
29,5	3,6

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

### Форма В

[00578] После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму В. Форму В также получали путем добавления водного раствора HCl к раствору свободного основания в 2-пропаноле. Кроме того, Форму В получали нагреванием Формы I до примерно 220°C, Формы F до примерно 220°C и Формы J до примерно 220°C.

[00579] Затем Форму В Соединения I-1 характеризовали посредством методик DSC, TGA и DVS. Скан DSC Формы В, представленный на Фиг. 2В, показал эндотермический пик с началом перехода при 217°C (энтальпия: 3,86 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 2С) показал потерю массы величиной 7,15% в диапазоне от 160°C до 250°C. Таким образом, Форма В представляет собой чистую кристаллическую форму Соединения I-1. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы В Соединения I-1 представлены на Фиг. 2D.

[00580] Дифрактограмма XRPD Формы В Соединения I-1 представлена на Фиг. 2А. В Таблице 2.2 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы В Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах 2 $\theta$ :

**Таблица 2.2**

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Относительная интенсивность (%)
8,0	100,0
10,5	7,3
11,3	5,7
12,1	8,2
12,6	11,0
13,3	10,2
13,7	2,6
14,2	9,2
14,5	42,4
16,0	12,3
17,3	19,1
17,7	11,7
18,0	4,6
18,6	3,6
18,9	1,8

20,0	5,0
20,6	21,3
21,2	2,7
22,8	2,9
23,4	45,2
23,8	6,6
24,2	1,5
25,4	5,2
26,8	6,6
27,6	1,7
28,3	2,7
29,4	0,9
31,5	1,3
32,1	2,2
32,5	2,6
34,3	1,2
38,4	1,2

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

### Форма С

**[00581]** После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму С. Форму С также получали путем добавления водного раствора HCl к раствору свободного основания в этилацетате. Кроме того, Форму С получали из суспензии Формы D в смеси метилэтилкетона и воды (19/1 об./об.), смеси метилацетата и воды (19/1 об./об.) или смеси изопропилацетата и воды (19/1 об./об.).

**[00582]** Затем Форму С Соединения I-1 характеризовали посредством методик DSC, TGA и DVS. Скан DSC Формы С, представленный на Фиг. 3В, показал эндотермический пик с началом перехода при  $190^\circ\text{C}$  (энтальпия: 44,6 Дж/г). Результаты TGA-анализа Формы С Соединения I-1 представлен на Фиг. 3В. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы С Соединения I-1 представлены на Фиг. 3D.

**[00583]** Дифрактограмма XRPD Формы С Соединения I-1 представлена на Фиг. 3А. В Таблице 2.3 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы С Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах  $2\theta$ :

**Таблица 2.3**

<b>Угол 2θ (°)<sup>1</sup></b>	<b>Относительная интенсивность (%)</b>
6,1	20,5
7,2	100,0
8,9	78,6
9,5	24,9
9,9	5,6
11,3	3,8
12,9	58,0
13,4	34,8
13,8	32,8
14,3	8,5
14,9	46,0
15,8	4,6
16,2	35,9
17,4	15,3
19,1	34,8
20,2	6,6
21,1	20,2
21,8	26,3
22,1	8,3
23,0	64,8
23,5	11,0
25,4	5,3
27,0	19,7
27,8	6,9
28,9	10,5
30,8	5,2
32,1	4,8
34,3	2,6
37,0	2,6
37,2	3,5
38,7	2,8

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2θ представлены с точностью в пределах ± 0,2°.

### Форма D

[00584] После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму D. Форму D также получали путем добавления раствора 6N HCl в 2-пропанол к раствору свободного основания в этилацетате (20 об.).

[00585] Затем Форму D Соединения I-1 характеризовали посредством методик DSC, TGA, DVS и <sup>1</sup>H-ЯМР. Скан DSC Формы D, представленный на Фиг. 4B, показал эндотермический пик с началом перехода при 156°C (энтальпия: 53,3 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 4C) показал потерю массы величиной 12,4% в диапазоне от 40°C до 130°C. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы D Соединения I-1 представлены на Фиг. 4D.

[00586] Дифрактограмма XRPD Формы D Соединения I-1 представлена на Фиг. 4A. В Таблице 2.4 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы D Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах 2θ:

**Таблица 2.4**

Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Относительная интенсивность (%)
6,6	51,5
7,9	62,6
10,4	100,0
10,8	5,4
11,1	6,2
12,8	58,6
13,2	36,9
13,8	38,3
14,1	17,7
15,3	13,5
15,8	26,0
16,7	19,1
17,0	18,0
18,9	11,9
19,0	13,8
19,6	13,6
20,3	30,0
20,8	16,9

21,0	43,3
21,6	11,3
22,3	7,0
22,6	11,6
23,2	4,3
23,8	23,9
24,3	7,9
24,8	5,5
25,1	8,4
25,5	28,2
26,0	4,4
26,7	4,6
27,4	13,3
28,0	4,6
28,4	5,8
28,9	2,5
30,2	3,1
31,6	2,1
34,0	4,7
36,1	2,2

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

### Форма E

**[00587]** После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму E. Форму E также получали путем суспендирования Формы C в этаноле (25 об.) в течение 16 часов при  $50^\circ\text{C}$ . Кроме того, Форму E получали путем нагревания Формы D до  $220^\circ\text{C}$ .

**[00588]** Затем Форму E Соединения I-1 характеризовали посредством методики DSC. Скан DSC Формы E Соединения I-1 представлен на Фиг. 5B. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы E Соединения I-1 представлены на Фиг. 5D.

**[00589]** Дифрактограмма XRPD Формы E Соединения I-1 представлена на Фиг. 5A. В Таблице 2.5 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы E Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах  $2\theta$ :

**Таблица 2.5**

Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Относительная интенсивность (%)
4,6	15,7
5,6	67,9
8,1	20,8
8,8	28,5
10,9	91,7
12,3	9,0
12,8	96,8
13,5	27,5
14,6	36,5
14,9	70,6
16,5	51,6
16,9	60,5
18,4	12,2
19,2	23,9
20,8	18,5
22,0	21,0
23,1	20,6
23,7	100,0
25,8	26,4
26,4	22,5
28,7	17,2
29,4	9,2

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2θ представлены с точностью в пределах ± 0,2°.

### **Форма F**

**[00590]** После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму F. Форму F также получали путем добавления раствора HCl к раствору свободного основания в этилацетате, в который были внесены затравки Формы B. Кроме того, Форму F получали путем суспендирования Формы D в смеси этилацетата и воды (19/1 об./об.) при 50°C. Форму F также получали путем нагревания Формы I до 120°C.

**[00591]** Затем Форму F Соединения I-1 характеризовали посредством методик DSC, TGA и DVS. Скан DSC Формы F, представленный на Фиг. 6B, показал эндотермический

пик с началом перехода при 162°C (энтальпия: 15,5 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 6B) показал потерю массы величиной 4,7% в диапазоне от 43°C до 95°C, 1,2% в диапазоне от 125°C до 160°C и 4,4% в диапазоне от 220°C до 260°C. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы F Соединения I-1 представлены на Фиг. 6D.

[00592] Дифрактограмма XRPD Формы F Соединения I-1 представлена на Фиг. 6A. В Таблице 2.6 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы F Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах 2 $\theta$ :

**Таблица 2.6**

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Относительная интенсивность (%)
6,1	4,3
7,4	100,0
8,4	3,5
9,3	11,4
9,7	11,5
12,0	21,1
13,0	23,8
13,8	21,4
14,1	13,9
14,8	19,1
15,1	38,6
15,6	17,3
16,8	5,5
17,6	9,5
18,7	4,0
19,4	11,0
19,7	34,9
20,0	14,6
21,2	38,9
21,9	28,2
22,9	4,3
24,1	6,0
25,2	4,3
26,1	6,7
27,7	5,4
31,8	5,2

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .



### Форма G

[00593] После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму G. Форму G также получали путем суспендирования Формы D в воде при 50°C. Кроме того, Форму G получали из суспензии Формы C в 2-пропаноле при 50°C.

[00594] Затем Форму G Соединения I-1 характеризовали посредством DSC, TGA и DVS. Скан DSC Формы G, представленный на Фиг. 7B, показал эндотермический пик с началом перехода при 145°C (энтальпия: 66,9 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 7C) показал потерю массы величиной 4,2% в диапазоне от 40°C до 140°C. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы G Соединения I-1 представлены на Фиг. 7D.

[00595] Дифрактограмма XRPD Формы G Соединения I-1 представлена на Фиг. 7A. В Таблице 2.7 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы G Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах 2 $\theta$ :

**Таблица 2.7**

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Относительная интенсивность (%)
7,5	100,0
10,7	11,8
11,0	7,7
12,3	2,0
13,0	3,8
13,7	25,8
14,6	8,4
14,9	10,4
15,7	9,1
16,2	13,4
17,4	1,2
19,1	2,7
19,3	3,9
20,0	16,8
21,5	17,5
22,1	1,9
23,7	2,9
23,9	2,2
24,5	1,3

25,4	1,7
26,3	3,0
27,5	1,7
29,4	2,0
31,7	2,4
37,8	1,8

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

### Форма Н

[00596] После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму Н. Форму Н также получали из раствора свободного основания в этилацетате (20 об.), в который вносили затравки Формы В, с последующим добавлением раствора HCl.

[00597] Затем Форму Н Соединения I-1 характеризовали посредством методик DSC, TGA и DVS. Скан DSC Формы Н, представленный на Фиг. 8В, показал эндотермический пик с началом перехода при 186°C (энтальпия: 39,1 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 8В) показал потерю массы величиной 5,4% в диапазоне от 40°C до 80°C и потерю массы величиной 3,7% в диапазоне от 190°C до 260°C. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы Н Соединения I-1 представлены на Фиг. 8D.

[00598] Дифрактограмма XRPD Формы Н Соединения I-1 представлена на Фиг. 8А. В Таблице 2.8 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы G Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах 2 $\theta$ :

**Таблица 2.8**

Угол 2 $\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Относительная интенсивность (%)
3,4	2,7
6,1	100,0
7,1	4,7
8,9	4,6
9,9	19,4
10,3	10,7
11,3	9,6
12,1	4,9
13,2	9,6

13,7	6,3
14,4	5,9
14,9	14,9
15,8	11,0
17,0	3,1
17,9	3,8
18,2	7,6
19,2	5,3
20,8	2,4
21,1	2,0
21,8	12,1
22,2	21,6
22,7	4,3
28,4	4,3

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

### **Форма I**

**[00599]** После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму I. Форму I также получали путем расщепления соли в случае Формы D с последующим формированием соли с HCl в этилацетате.

**[00600]** Затем Форму I Соединения I-1 характеризовали посредством методик DSC, TGA, DVS и <sup>1</sup>H-ЯМР. Скан DSC Формы I, представленный на Фиг. 9B, показал эндотермический пик с началом перехода при 155,7°C (энтальпия: 33,4 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 9B) показал потерю массы величиной 12,1% в диапазоне от 40°C до 140°C. Таким образом, Форма I представляет собой чистую кристаллическую форму Соединения I-1. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы I Соединения I-1 представлены на Фиг. 9D.

**[00601]** Дифрактограмма XRPD Формы I Соединения I-1 представлена на Фиг. 9A. В Таблице 2.9 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы I Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах  $2\theta$ :

**Таблица 2.9**

<b>Угол 2θ (°)<sup>1</sup></b>	<b>Относительная интенсивность (%)</b>
6,7	100,0
8,6	20,9
9,8	5,4
10,1	10,1
10,9	29,6
11,6	6,5
12,6	51,5
13,5	49,6
14,2	4,0
14,5	7,0
14,8	8,6
16,2	7,8
16,6	8,8
16,9	19,1
17,4	16,9
17,7	15,5
18,2	17,0
18,6	5,2
19,6	2,4
20,8	18,8
21,5	61,3
22,2	11,1
22,5	12,7
22,9	2,8
23,1	1,8
24,1	5,0
25,3	17,2
26,0	13,0
26,8	5,0
27,1	3,8
27,8	7,8
28,1	8,0
28,6	6,9
29,3	1,7
29,8	3,4
30,8	15,0
31,5	2,3
32,7	1,9
34,0	2,0
35,8	2,4

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2θ представлены с точностью в пределах ± 0,2°.

### **Форма J**

[00602] После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму J. Форму J также получали путем расщепления соли в случае Формы I с последующим формированием соли с HCl в этилацетате.

[00603] Затем Форму J Соединения I-1 характеризовали посредством DSC, TGA и DVS. Скан DSC Формы J, представленный на Фиг. 10B, показал эндотермический пик с началом перехода при 193,8°C (энтальпия: 20,6 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 10B) показал потерю массы величиной 9,1% в диапазоне от 40°C до 100°C. Таким образом, Форма J представляет собой чистую кристаллическую форму Соединения I-1. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы J Соединения I-1 представлены на Фиг. 10D.

[00604] Дифрактограмма XRPD Формы J Соединения I-1 представлена на Фиг. 10A. В Таблице 2.10 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы J Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах 2 $\theta$ :

**Таблица 2.10**

<b>Угол 2<math>\theta</math> (°)<sup>1</sup></b>	<b>Относительная интенсивность (%)</b>
6,1	100,0
7,8	15,9
8,5	2,7
9,1	2,5
9,7	7,3
10,0	7,9
10,3	7,5
11,4	3,4
12,2	11,7
12,4	23,0
13,2	1,9
13,8	2,4
14,3	5,7
15,1	7,8
15,6	7,7

15,8	6,8
16,2	4,9
16,9	1,8
18,2	2,8
19,2	3,6
21,2	16,6
22,2	9,4
22,7	3,4
23,6	9,6
24,9	6,9
29,2	3,6
30,1	3,6

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

### Форма К

**[00605]** После описанных выше экспериментов по скринингу полиморфных форм все полученные твердые вещества показали дифрактограммы XRPD, включающие Форму К. Форме К также получали путем суспендирования Формы С в THF (25 об.) при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 часов.

**[00606]** Затем Форму К Соединения I-1 характеризовали посредством методик DSC, TGA и DVS. Скан DSC Формы К, представленный на Фиг. 11В, показал эндотермический пик с началом перехода при  $147^\circ\text{C}$  (энтальпия: 10,7 Дж/г). Скан TGA (см. Фиг. 11В) показал потерю массы величиной 5,4% в диапазоне от  $170^\circ\text{C}$  до  $230^\circ\text{C}$ . Таким образом, Форма К представляет собой чистую кристаллическую форму Соединения I-1. Данные по динамической сорбции паров (DVS) для Формы К Соединения I-1 представлены на Фиг. 11D.

**[00607]** Дифрактограмма XRPD Формы К Соединения I-1 представлена на Фиг. 11А. В Таблице 2.11 ниже представлены пики рентгеновской дифракции, наблюдаемые для Формы К Соединения I-1, где каждое значение представлено в градусах  $2\theta$ :

**Таблица 2.11**

Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Относительная интенсивность (%)
5,7	30,0
6,6	100,0
8,0	28,9
8,9	8,4
10,4	77,9
10,9	21,5
12,9	46,6
13,7	38,8
15,4	17,2
16,6	21,6
17,0	35,7
17,2	18,2
20,9	23,2
21,0	25,0
23,7	36,4
28,8	8,4

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2θ представлены с точностью в пределах ± 0,2°.

**Пример 7 – Конкурентные исследования равновесий в суспензиях N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида гидрохлорида (Соединения I-1)**

**[00608]** Были проведены конкурентные исследования по достижению равновесного соотношения форм в суспензиях. Эквивалентные количества различных полиморфных форм и подходящего растворителя (25 об.) загружали в отдельные флаконы из прозрачного стекла объёмом 1,5 мл и перемешивали при 25°C и 50°C. Взаимные конверсии форм отслеживали посредством XRPD-анализа.

**[00609]** Конкурентные эксперименты по достижению равновесия в суспензиях, исследующие стабильность указанных форм в различных органических растворителях, продемонстрировали, что Форма А была получена в большинстве исследованных условий (Таблица 3.1). Самая высокая скорость трансформации наблюдалась в растворителях с самой высокой растворяющей способностью. Конверсия смеси различных форм в Форму А наблюдалась в метаноле (растворимость 18,7 мг/мл) через 24 часа, как при температуре

25°C, так и при 50°C, и в этаноле (растворимость 2,3 мг/мл) в течение 24 часов и 4 суток. Конверсия смесей кристаллических форм в Форму А наблюдали в различных растворителях (см. Таблицу 3.1), однако, самое быстрое превращение в Форму А наблюдали в метаноле и этаноле при обеих указанных температурах.

**Таблица 3.1**

№	Растворитель	Температура, °C	Исходные формы	Результат	Продолжительность конверсии
1	Метанол	25°C	Форма А / Форма В / Форма С / Форма D / Форма F, 1/1/1/1/1 по массе	Форма А	24 ч
2	Метанол	50°C	Форма А / Форма В / Форма С / Форма D / Форма F, 1/1/1/1/1 по массе	Форма А	24 ч
3	Метанол	50°C	Форма В	Форма А	24 ч
4	Этанол	50°C	Форма А / Форма В, 1/1 по массе	Форма А	24 ч
5	Этанол	50°C	Форма А / Форма В / Форма С / Форма D / Форма F, 1/1/1/1/1 по массе	Форма А	4 суток
6	Этанол	25°C	Форма А / Форма В / Форма С / Форма D / Форма F, 1/1/1/1/1 по массе	Форма А	4 суток
7	Этанол	50°C	Форма В	Форма А	4 суток
8	Ацетонитрил	50°C	Форма А / Форма В, 1/1 по массе	Форма А	48 ч
9	2-Пропанол	50°C	Форма А / Форма В, 1/1 по массе	Форма А	5 суток
10	2-Пропанол	50°C	Форма А / Форма В / Форма С / Форма D / Форма F, 1/1/1/1/1 по массе	Форма А	7 суток
11	Этилацетат	50°C	Форма А / Форма В / Форма С / Форма D / Форма F / Форма G 1/1/1/1/1/1 по массе	Форма А	7 суток
12	Этилацетат	50°C	Форма А / Форма В, 1/1 по массе	Форма А	8 суток
13	2-Пропанол	25°C	Форма А / Форма В, 1/1 по массе	Форма А	7 суток
14	2-Пропанол	25°C	Форма А / Форма В / Форма С / Форма D / Форма F, 1/1/1/1/1 по массе	Форма А	7 суток
15	2-Пропанол	25°C	Форма В	Форма В	7 суток
16	2-Пропанол	50°C	Форма В	Форма В	7 суток

**[00610]** Дальнейшие исследования проводили с целью установить стабильность полиморфных форм, когда Формы D и Формы I вызревали при отсутствии затравки Формы А.

**[00611]** Смесь двух форм (1/1 масс./масс.) загружали во флаконы из прозрачного стекла объемом 1,5 мл и перемешивали при 50°C в течение 16 часов. По истечении этого времени продукты отделяли центрифугированием при 10000 об/мин в течение 10 минут, сушили при пониженном давлении при 40°C и анализировали посредством методик XRPD, ВЭЖХ и <sup>1</sup>H ЯМР. Конкурентные эксперименты по конверсии в суспензиях, содержащих эквивалентные количества Формы D и Формы I в смеси этанола и воды (19/1 об./об., 10 об.), привели к получению Формы А через 24 часа при 20°C и 50°C (Таблица 3.2). Конверсию смеси Формы D и Формы I в Форму А наблюдали в этаноле через 7 суток



при 50°C. Форму Е вырабатывали при суспендировании смеси Формы D и Формы I в этаноле при 20°C.

**Таблица 3.2**

№	Растворитель	Температура, °C	Исходные формы	Результат	Продолжительность конверсии
1	Этанол/вода (19/1 об./об.)	20°C	Форма D / Форма I, 1/1 по массе	Форма А	24 ч
2	Этанол/вода (19/1 об./об.)	50°C	Форма D / Форма I, 1/1 по массе	Форма А	24 ч
3	Этанол	50°C	Форма D / Форма I, 1/1 по массе	Форма А	7 суток
4	Этанол	20°C	Форма D / Форма I, 1/1 по массе	Форма Е	16 суток

**Пример 8 – Получение солевых форм N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида**

**[00612]** Свободное основание Соединения I-1 (Соединение I-2, 30 мг) суспендировали в ПА (20 об., 600 мкл при 50°C). Затем полученные растворы/суспензии обрабатывали 1 моль/экв. кислот, представленных в Таблице 4. Затем суспензии охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и выдерживали при этой температуре в течение 16 часов. На протяжении всей процедуры вели постоянное перемешивание (500 об/мин). Любые образующиеся смолы выдерживали для созревания при температуре от 25 до 50°C (по 4 часа при каждой температуре, всего в течение 24 часов). Суспензии разделяли путем фильтрования под вакуумом, высушивали на воздухе, а затем анализировали посредством XRPD. Любые новые особенности в дифрактограммах, определенных с помощью XRPD, далее дополнительно анализировали посредством методик NMR, TGA, DSC и исследований стабильности при 40°C и 75% RH в течение 1 недели.

**[00613]** Несколько образцов анализировали на растворимость в имитации кишечного сока натощак (FaSSIF) и величину конечного уровня pH в растворе.

**[00614]** Результаты скрининга солей сведены в Таблице 4.1. В ходе XRPD-анализа было выявлено несколько новых дифрактограмм.

**Таблица 4.1**

№	Кислота	Растворимость в FaSSIF (мг/мл)	Конечный уровень pH	XRPD
1	Бромистоводородная кислота	0,0045	5,5	HBr – Форма А (Фиг. 14А)
2	Хлористоводородная кислота	0,0051	4,06	HCl – Форма А (Фиг. 1Е)
3	Серная кислота	0,0012	5,86	Сульфат – Форма В (Фиг. 15А)
4	п-Толуолсульфоновая кислота	nt	nt	п-Тозилат - Форма А (Фиг. 16А)
5	Метансульфоновая кислота	0,0065	4,82	Мезилат - Форма А (Фиг. 17А)
6	Бензолсульфоновая кислота	nt	nt	Бесилат - Форма А (Фиг. 18А)
7	Щавелевая кислота	nt	nt	Частично кристаллическая - *свободная форма - Форма А
8	L-Аспарагиновая кислота	nt	nt	*Свободная форма - Форма А (Фиг. 13А)
9	Малеиновая кислота	nt	nt	Малеат - Форма А (Фиг. 19А)
10	Фосфорная кислота	nt	nt	*Свободная форма - Форма А
11	Этансульфоновая кислота	nt	nt	*Свободная форма - Форма А
12	Кетоглутаровая кислота	nt	nt	*Свободная форма - Форма А
13	Малоновая кислота	nt	nt	*Свободная форма - Форма А
14	L-Винная кислота	nt	nt	*Свободная форма - Форма А
15	Фумаровая кислота	nt	nt	*Свободная форма - Форма А
16	Лимонная кислота	nt	nt	*Свободная форма - Форма А

«\*» указывает на то, что свободная форма Соединения I-1 была получена, но соль не образовалась. «nt» означает, что этот показатель не исследовали («not tested»).

**[00615]** Далее исследовали полиморфизм свободного основания Соединения I-1 (Соединения I-2), её соли с HBr (Соединения I-3) и её сульфатной соли (Соединения I-4). Брали навески каждого из указанных соединений (по 15 мг) в виалы для ВЭЖХ, добавляли растворитель, указанный в Таблице 4.2 (50 об., 750 мкл), и перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Суспензии взбалтывали при 50°C в течение 24 часов, и любые образовавшиеся прозрачные растворы охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и выдерживали в течение ночи. Твердые вещества отделяли фильтрованием в гравитационных условиях (самотёком) и высушивали на воздухе, затем твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00616]** Результаты скрининга полиморфных форм для свободной формы, гидробромидной соли (с НВг) и сульфатной соли приведены в Таблице 4.2. В ходе XRPD-анализа было выявлено несколько новых дифрактограмм.

**Таблица 4.2**

Исходные материалы	Растворитель	XRPD
Свободное основание (Соединение I-2) (Форма В свободного основания)	EtOAc	Форма В свободного основания
	IPAc	Форма В свободного основания
	IPA	Форма А свободного основания
	МЕК	Форма В свободного основания
	Ацетон	Форма В свободного основания
	EtOH	Форма С свободного основания
	THF	Форма D свободного основания
	MeOH	Форма Е свободного основания
	ACN	Форма В свободного основания
	ТВМЕ	Форма В свободного основания
	Смесь ацетона и воды (9:1)	Форма В свободного основания
	Смесь IPA и воды (9:1)	Форма В свободного основания
НВг-соль Соединения I-3 (Форма А НВг-соли)	EtOAc	Форма А НВг-соли
	IPAc	Форма А НВг-соли
	IPA	Форма А НВг-соли
	МЕК	Форма А НВг-соли
	Ацетон	Форма А НВг-соли
	EtOH	Форма А НВг-соли
	THF	Форма А НВг-соли
	MeOH	Форма А НВг-соли
	ACN	Форма А НВг-соли
	ТВМЕ	Форма А НВг-соли
	Смесь ацетона и воды (9:1)	Форма А НВг-соли
Сульфатная соль (Соединение I-4) (Форма В сульфатной соли)	EtOAc	Форма В сульфатной соли
	IPAc	Форма В сульфатной соли
	IPA	Форма В сульфатной соли
	МЕК	Форма В сульфатной соли
	Ацетон	Форма В сульфатной соли
	EtOH	Форма А сульфатной соли
	THF	Форма В сульфатной соли
	ACN	Форма В сульфатной соли
	ТВМЕ	Форма В сульфатной соли
	Смесь ацетона и воды (9:1)	Форма С сульфатной соли
	Смесь IPA и воды (9:1)	Форма С сульфатной соли

**[00617]** Данные XRPD по Дифрактограммам 1-5 для свободной формы (Соединения I-2) представлены на Фиг. 13А.

[00618] Данные XRPD для Формы А HBr-соли (Соединения I-3) представлены на Фиг. 14А.

[00619] Данные XRPD для Формы В сульфатной соли (Соединения I-4) представлены на Фиг. 15А.

**Пример 9 – Исследования по скринингу сокристаллов N-(4-(4-амино-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)метакриламида гидрохлорида (Соединения I-1)**

[00620] Скрининг сокристаллов проводили с использованием двух способов - растирание с покапельным добавлением растворителя (solvent drop grinding) и созревание суспензий.

[00621] В случае способа растирания с покапельным добавлением растворителя (или растирания, облегченного жидкостью) брали навески свободной формы Соединения I-1 (Соединение I-2) в 18 ВЭЖХ-виалах (по 30 мг на флакон), а затем в отдельных ВЭЖХ-виалах брали навески сокомпонентов (в чистом виде, по 1 моль-экв, добавляемых в виде твердого вещества или жидкости). Содержимое первых ВЭЖХ-виал затем вливали в образцовые виалы, содержащие сокомпоненты. Затем в эти ВЭЖХ-виалы добавляли два шариковых подшипника из нержавеющей стали и 5 мкл этанола, и образцы растирали в течение 2 ч при 650 об/мин с помощью мельницы Fritsch Pulverisette. Твердые вещества, собранные после растирания, затем анализировали посредством XRPD, и любые новые обнаруженные XRPD-дифрактограммы выделяли и анализировали.

[00622] В случае способа созревания суспензий образцы, которые оставались в виде физических смесей и не выдавали новой XRPD-дифрактограммы после проведения растирания, облегченного жидкостью, суспендировали в этаноле и подвергали циклам нагревания-охлаждения в диапазоне от 25 до 50°C (по 4 часа на каждый цикл изменения температуры) в течение 24 часов. Суспензии, собранные в этом эксперименте, фильтровали и анализировали по методике XRPD.

[00623] В результате процедур скрининга, включая растирание с покапельным добавлением растворителя (solvent drop grinding) и созревание суспензий, наблюдали 5 уникальных XRPD-дифрактограмм сокристаллов, как это показано в Таблице 5.

**Таблица 5**

Сокомпонент	XRPD после растирания	XRPD после созревания суспензий
Фумаровая кислота	Форма А фумаровокислового сокристалла (Фиг. 20)	-
Малоновая кислота	Форма А малоновокислового сокристалла (Фиг. 21)	-
L-Молочная кислота	-	-
Янтарная кислота	-	-
Бензойная кислота	Форма А бензойнокислового сокристалла (Фиг. 22)	-
Адипиновая кислота	-	Форма А адипиновокислового сокристалла
Сорбиновая кислота	-	-
Кофеиновая кислота	-	-
Никотиновая кислота	-	-
Оротовая кислота	-	-
Салициламид	-	-
Никотинамид	-	-
Бензамид	Форма А сокристалла с бензамидом (Фиг. 23)	-
Пропилгаллат	-	-
Метилпарабен	-	-
Мочевина	-	-
Глицерин	-	-
Теобромин	-	-

«-» означает, что сокристалл не образовался.

**Пример 10 – Скрининг полиморфных форм (R)-N-(4-(4-амино-7-метил-5-(4-(пирролидин-1-карбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламида (Соединения II-1)**

**[00624]** Соединение II-1 (40 мг) обрабатывали аликвотой растворителя (200 мкл для 5 об., 400 мкл для 10 об., 800 мкл для 20 об.) и оставляли перемешиваться при 25°C в течение 15 минут. Через 15 минут суспензии обрабатывали другой аликвотой растворителя и оставляли перемешиваться в течение такого же периода времени.

Отбирали любые растворы, образовавшиеся после перемешивания и дополнительных добавок растворителя. Эту процедуру повторяли вплоть до достижения 40 об.

**[00625]** При достижении 40 об., любые оставшиеся суспензии нагревали до 40°C со скоростью 10°C/мин. Образцы, которые оставались в виде суспензий и при 40°C, помещали в камеру созревания (к.т./50°C) на 4 суток. Все растворы, образовавшиеся после добавок растворителя, нагревали до 50°C, после чего охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и затем выдерживали при 5°C в течение ночи.

**[00626]** После охлаждения любые растворы и разбавленные суспензии оставляли без крышки для испарения растворителя. После созревания суспензии фильтровали, и твердые вещества сушили путем просасывания воздуха, а растворы оставляли в открытом виде для испарения растворителя.

**Таблица 6**

Растворитель	Обработка	Внешний вид после обработки	Дополнительная обработка	Внешний вид после обработки	XRPD
н-Гептан	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Этилацетат	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Изопропилацетат	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
2-Пропанол	Охлаждение	Раствор	Упаривание	Белое твердое вещество	Форма А
МЕК	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Ацетон	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Этанол	Охлаждение	Раствор	Упаривание	Белое твердое вещество	Форма А
ТВМЕ	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Метанол	Охлаждение	Раствор	Упаривание	Белое твердое вещество	Форма В
THF	Охлаждение	Суспензия	-	-	Форма А
Смесь 10% воды с MeCN	Охлаждение	Раствор	Упаривание	Белое твердое вещество	Слабокристаллическое
Вода	Созревание	Суспензия	-	-	Аморфный
Смесь 10% воды с IPA	Охлаждение	Раствор	Упаривание	Белое твердое вещество	Форма А

**[00627]** Было установлено, что аморфное Соединение II-1 имеет умеренную растворимость в полярных растворителях. Соединение 1 было наиболее растворимым в

THF (20 об. при 25°C), этаноле (20 об. при 25°C) и в смеси 10% H<sub>2</sub>O с IPA (10 об. при 25°C). После растворения Соединения 1 в THF образовывался осадок. Исходя из измерений растворимости, для солевого скрининга был выбран этанол.

**[00628]** После дальнейшей обработки путем созревания суспензий или упаривания растворов во всех экспериментах получали твердые вещества. В 10 из 13 экспериментов была получена одна и та же кристаллическая форма, а именно Форма А.

**[00629]** Также в ходе этого скрининга была получена единственная иная кристаллическая форма. Эту иную форму, а именно Форму В, получали после упаривания раствора Соединения II-1 в метаноле. Смесь 10% H<sub>2</sub>O с MeCN и чистая H<sub>2</sub>O давали аморфные и слабокристаллические дифрактограммы соответственно.

**Таблица 7**

XRPD	Форма А	Форма В
<sup>1</sup> H ЯМР	Резонансы согласуются со структурой. THF присутствует на уровне 0,1 мольного эквивалента.	Резонансы согласуются со структурой. Дополнительные пики растворителей нет.
TGA	*Потеря массы 2,7% в диапазоне от к.т. до 130°C. Потеря массы составляет 0,8% в диапазоне температур от 210 до 250°C, что соответствует эффекту плавления. Соединение начинает разлагаться при температуре вблизи 300°C.	Потеря массы в диапазоне от 25 до 75°C составляет 5%, что соответствует 1,5 мольным эквивалентам воды. Разложение соединения начинается при 325°C.
DSC	Одианный большой эндотерм (89 Дж/г) с началом при 232,3°C.	Широкий эндотерм (43 Дж/г) с началом при 66,2°C. Эндотерм (16 Дж/г) с началом при 148,8°C. Малый эндотерм (1 Дж/г) с началом при 233,7°C.
Хранение при 40°C и 75% RH в течение 7 суток	Без изменений	Без изменений

**[00630]** Кристаллическая Форма А демонстрирует прямолинейный термический профиль. DSC-термограмма кристаллической Формы А демонстрирует только одно термическое событие при 232°C, которое предположительно является плавлением Формы А. Кривая TGA позволяет предположить, что Форма А является малогигроскопичной, поскольку в диапазоне от к.т. до 130°C наблюдалась небольшая потеря массы, составляющая примерно 2,7%, что соответствовало бы потере ~ 0,6 эквивалента воды. Поскольку Форма А образуется в растворителях, не смешивающихся с водой, маловероятно, что она является гидратом.

**[00631]** <sup>1</sup>H ЯМР анализируемого образца Формы А показал присутствие примерно 0,1 мольных эквивалентов THF, что указывает на то, что указанная форма является безводной. XRPD-анализ не показал изменений в образце Форме А после хранения в течение одной недели при 40°C и 75% RH.

**[00632]** Анализ Формы В посредством <sup>1</sup>H ЯМР показывает отсутствие пиков растворителей, но на TGA-кривой отмечена потеря массы ~5% в диапазоне от 25 до 75°C и соответствующий эндотерм на термограмме DSC с началом при 66°C. В целом, проведенный комплексный анализ позволяет предположить, что Дифрактограмма 2, вероятно, соответствует гидрату Соединения II-1. Потеря массы 5% в ходе TGA-анализа соответствует потере 1,5 молярных эквивалентов воды, что позволяет предположить, что Соединение II-1 является гигроскопичным. Термограмма DSC Формы В показывает два дополнительных события, эндотерм с началом при 149°C и малый эндотерм, который начинается при 234°C. Эндотерм при 234°C соответствует одинарному эндотерму, наблюдавшемуся для Формы А, что указывает на потенциальное термическое преобразование Формы В в Форму А после её десольватации.

**Таблица 8.** Перечень XRPD-пигов Формы А Соединения II-1

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
9,8	44,3	22,8	39,6
10,9	33,1	23,3	29,6
12,6	43,4	24,4	31,3
13,1	44,8	24,8	17,1
13,6	16,8	25,4	28,4
14,9	49,4	26,3	21,3
16,9	46,7	26,9	16,3
17,2	27,4	27,5	14,4
18,7	100	28,2	10,4
19,6	30,7	28,8	21,1
20,4	27,6	29,1	11,8
21,4	38,7	29,6	11,8
22,0	18,2	30,7	10,2

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .



**Таблица 9.** Перечень XRPD-пигов Формы В Соединения II-1

Угол 2 $\Theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\Theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
7,7	39,4	21,6	16,6
10,5	100	22,0	27,1
11,0	11,4	22,2	22,6
11,3	17,6	22,6	11,1
11,8	9,4	23,2	7,6
12,1	8,3	23,7	13,6
12,7	11,1	23,9	14,2
13,3	10,8	24,4	28,7
14,7	16,7	24,9	8,4
15,2	59,1	25,4	8,9
15,9	39,1	26,0	20,2
16,8	19,4	26,8	11,5
17,4	86	27,2	7,4
18,3	20,9	27,5	12
18,6	43,7	27,8	16,8
18,8	21,3	28,6	9,4
19,5	42,6	29,5	5,1
20,0	33,1	30,1	8,3
20,2	19,2	30,4	10,5
20,7	49,7	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Пример 11 – Получение солевых форм (R)-N-(4-(4-амино-7-метил-5-(4-(пирролидин-1-карбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламида (Соединения II-1)**

**[00633]** Соединение II-1 (520 мг) растворяли в этаноле (10,4 мл, 20 об.) путем перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут и получали раствор желтого цвета. Данный раствор API распределяли по виалам объемом по 800 мкл (~40 мг) каждая и нагревали до 50°C.

**[00634]** К указанным растворам API добавляли раствор кислоты (1,1 экв., 88 мкл для 1М, 176 мкл для 0,5М раствора). Образцы охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и выдерживали при 5°C в течение 1 суток. После охлаждения все образцы, оставшиеся в

виде растворов, держали в открытом виде для испарения растворителя при комнатной температуре. Твердые вещества из суспензий отфильтровывали, высушивали путем просасывания воздуха и анализировали посредством XRPD на металлическом планшете.

**[00635]** После начального XRPD-анализа твердые вещества, полученные из суспензий и после упаривания, или смолы, которые, как было установлено в ходе XRPD-анализа, являются аморфными, суспендировали в ТВМЕ (500 мкл) и помещали в шкаф созревания (с температурными циклами к.т./50°C) на 6 суток. После созревания в ТВМЕ полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на предметное стекло и после воздушной сушки полученные твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00636]** После XRPD-анализа образцы, признанные аморфными или соответствующими свободной форме, открывали для высушивания и после высыхания сухие образцы обрабатывали гептаном (500 мкл) и возвращали на созревание в течение 4 суток. После созревания в гептане полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на предметное стекло и после воздушной сушки полученные твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00637]** После XRPD-анализа образцы, признанные аморфными или соответствующими свободному основанию, открывали для высушивания и после высыхания сухие образцы обрабатывали этилацетатом (500 мкл) и возвращали на созревание в течение 2 суток. После созревания в этилацетате полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на плоский кремниевый держатель образцов XRPD-системы, и после воздушной сушки полученные твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00638]** После охлаждения растворов «кислота-API» с Соединением 1 образцы с сульфоновыми кислотами давали суспензии, но все остальные оставались в виде растворов. Полученные твердые вещества после высушивания представляли собой белые порошки.

**[00639]** Анализ твердых веществ, полученных из суспензий, показал, что кристаллические соли образовывались с п-толуолсульфоновой кислотой и бензолсульфоновой кислотой.

**[00640]** Образцы, которые и после охлаждения оставались в виде прозрачных растворов, оставляли упариваться, но все они согласно XRPD-анализу давали в результате

аморфные твердые вещества. Эти аморфные твердые вещества обрабатывали ТВМЕ и подвергали созреванию с последующим упариванием и анализом посредством XRPD. Всё это в результате дало формирование ещё двух кристаллических солей, а именно метансульфонатную соль и фумаратную соль. Эти две соли подвергали дальнейшему анализу для определения характеристик.

**[00641]** Оставшиеся аморфные материалы подвергали созреванию в гептане, что дало ещё одну кристаллическую соль. Полученный кристаллический материал далее характеризовали с помощью ионной хроматографии, и было установлено, что он представляет собой бромидную соль.

**[00642]** Заключительный раунд созревания для аморфных твердых веществ проводили в EtOAc, что после испарения растворителя дало одну единственную новую кристаллическую форму. Анализ характеристик посредством ионной хроматографии и XRPD показал, что это хлоридная соль. Больше никаких других кристаллических солей в ходе данного скрининга получено не было.

**Таблица 10.** Первичный скрининг солей

Кислота, дающая противоион	Внешний вид после добавления кислоты	Внешний вид после охлаждения	Результат XRPD-анализа после охлаждения
Бромистоводородная кислота (HBr)	Раствор	Прозрачный раствор	-
Хлористоводородная кислота (HCl)	Раствор	Прозрачный раствор	-
Серная кислота (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Раствор	Прозрачный раствор	-
п-Толуолсульфоновая кислота (pTSA)	Раствор	Суспензия	Форма А толуолсульфоната
Метансульфоновая кислота (MSA)	Раствор	Прозрачный раствор	-
Бензолсульфоновая кислота (BSA)	Раствор	Суспензия	Форма А бензолсульфоната
Малеиновая кислота (MEA)	Раствор	Прозрачный раствор	-
Фосфорная кислота (PHOA)	Раствор	Прозрачный раствор	-
Малоновая кислота (MLNA)	Раствор	Прозрачный раствор	-
L-Винная кислота (TAR)	Раствор	Прозрачный раствор	-
Фумаровая кислота (FUA)	Раствор	Прозрачный раствор	-
Лимонная кислота (CA)	Раствор	Прозрачный раствор	-

Условное обозначение: - = не проводили

**Таблица 1** Вторичный скрининг солей

Кислота, дающая противоион	Результат XRPD-анализа после упаривания	Результат XRPD-анализа после созревания в TBME	Результат XRPD-анализа после созревания в гептане	Результат XRPD-анализа после созревания в EtOAc
Бромистоводородная кислота (HBr)	Аморфное	Аморфное	Форма А соли с HBr	-
Хлористоводородная кислота (HCl)	Аморфное	Аморфное	Аморфное	Форма А соли с HCl
Серная кислота (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Аморфное	Аморфное	Аморфное	Аморфное
Метансульфоная кислота (MSA)	Аморфное	Форма А метансульфонатной соли	-	-
Малеиновая кислота (MEA)	Аморфное	Аморфное	Аморфное	Аморфное
Фосфорная кислота (PHOA)	Аморфное	Аморфное	Аморфное	Аморфное
Малоновая кислота (MLNA)	Аморфное	Аморфное	Аморфное	Аморфное
L-Винная кислота (TAR)	Аморфное	Аморфное	Аморфное	Аморфное
Фумаровая кислота (FUA)	Аморфное	Форма А фумаратной соли	-	-
Лимонная кислота (CA)	Аморфное	Аморфное	Аморфное	Аморфное

Условное обозначение: - = не проводили

**[00643]** Бромидная соль представляет собой моносоль с ~1,0 экв бромидов, согласно ионной хроматографии (IC). <sup>1</sup>H ЯМР-анализ соли показал, что все протоны в соединении все еще присутствуют, но их сигналы сдвинуты ввиду образования соли, и в нескольких случаях были обнаружены следовые количества растворителей, соответствующих растворителям, в которых образец созрел. Маловероятно, что бромидная соль является сольватом, поскольку каждый растворитель обнаруживали лишь в следовых количествах. На кривой TGA наблюдали единичную большую потерю массы в 5,3%, что потенциально указывает на то, что Форма А бромидной соли может являться гидратом. На кривой DSC это подтверждается наличием широкого эндотерма с началом при 33°C до события плавления при 225°C. После хранения в условиях ускоренного старения в течение одной недели (при 40°C и 75% RH) наблюдали конверсию Формы А бромидной соли в аморфную форму, говорящую о потере кристалличности.

**[00644]** Хлоридная соль представляет собой моносоль с ~0,9 экв. хлорида, согласно ионной хроматографии (IC). Более низкая, чем ожидалось, стехиометрия указывает на то,

что образец, возможно, содержит аморфную свободную форму, поскольку на XRPD-дифрактограмме хлоридной соли не наблюдали пиков кристаллических форм свободного основания.  $^1\text{H}$  ЯМР-анализ хлоридной соли показал присутствие следовых уровней этилацетата и что пики соединения сдвинуты ввиду солеобразования. Кривая TGA Формы А хлоридной соли показала потерю массы в 5%, что соответствует 0,2 эквивалента этилацетата, т.е. больше, чем наблюдалось при ЯМР-анализе. Это расхождение позволяет предположить, что либо образец в промежутке между проведением TGA и ЯМР-анализа дополнительно высох, либо хлоридная соль является гигроскопичной, и часть потери массы при анализе TGA представляет собой потерю поглощенной воды. На кривой DSC также наблюдали широкий эндотерм с началом при 54°C (8 Дж/г) и максимумом пика при 76,2°C до предполагаемого события плавления при ~220°C. Хранение хлоридной соли в течение одной недели в условиях ускоренного старения (при 40°C и 75% RH) не показало каких-либо изменений в XRPD-дифрактограмме Формы А.

**[00645]** По данным  $^1\text{H}$  ЯМР-анализа тозилатная соль Соединения II-1 представляет собой моносоль, которая показала ~1 моль-эквивалент иона п-толуолсульфоната. ЯМР-анализ не показал следов сольвата, что было подтверждено и на кривой TGA, которая не показала каких-либо потерь массы в диапазоне от к.т. до 100°C до начала разложения при 270°C, позволяя предположить, что тозилатная соль является безводной. Кривая DSC тозилатной соли показала двойной эндотерм при 243°C. Хранение тозилатной соли в течение одной недели в условиях ускоренного старения (при 40°C и 75% RH) не показало каких-либо изменений в XRPD-дифрактограмме Формы А.

**[00646]** Мезилатная соль Соединения II-1 представляет собой моносоль с ~1 экв. иона метансульфоната согласно  $^1\text{H}$  ЯМР-анализу. На кривой TGA мезилатной соли имели место два события потери массы, в первом из них наблюдали 12% потери массы, что соответствует потере ~0,8 экв. ТВМЕ, т.е. больше, чем обнаружено при TGA-анализе (0,5 экв.), позволяя предположить, что мезилатная соль является гигроскопичной. Второе событие потери массы в ходе TGA-анализа начинается при 260°C и соответствует термическому разложению Соединения II-1. Кривая DSC мезилатной соли показывает несколько эндотермов, и только один из них наблюдается при той же температуре, при которой наблюдали потерю массы в ходе TGA-анализа. Хранение мезилатной соли в

течение одной недели в условиях ускоренного старения (при 40°C и 75% RH) не показало каких-либо изменений в XRPD-дифрактограмме Формы А.

**[00647]** Безилатная соль представляет собой моносоль с ~1 экв. иона бензолсульфоната согласно <sup>1</sup>H ЯМР-анализу. Безилатная соль показала только одинарную потерю массы ввиду разложения соединения. Кривая DSC также показала только одно термическое событие, соответствующее плавлению Соединения II-1 при 237°C. В ходе <sup>1</sup>H ЯМР-анализа указанная соль также показала наличие следовых количеств этанола, но ее можно считать безводной. Хранение безилатной соли в течение одной недели в условиях ускоренного старения (при 40°C и 75% RH) не показало каких-либо изменений в XRPD-дифрактограмме Формы А.

**[00648]** Фумаратная соль Соединения II-1 представляет собой моносоль с ~1 экв. иона фумарата согласно <sup>1</sup>H ЯМР-анализу. <sup>1</sup>H ЯМР также показал присутствие 0,4 экв. ТВМЕ. Кривая TGA показывает два тепловых события, а именно потерю массы в 1,9%, соответствующую потере 0,1 экв. ТВМЕ, и последующую потерю массы в 17,2% в диапазоне от 130 до 260°C, что может быть связано с потерей фумарата. Кривая DSC показала соответствующее тепловое событие при 150°C и последующий малый эндотерм при 187°C, позволяя предположить термическое разложение фумаратной соли I. Хранение фумаратной соли в течение одной недели в условиях ускоренного старения (при 40°C и 75% RH) не показало каких-либо изменений в XRPD-дифрактограмме Формы А.

#### Дальнейший скрининг полиморфных форм тозилатных солей

**[00649]** Соединение II-1 (40 мг) обрабатывали растворителем (400 мкл, 10 об.) и нагревали до температуры 50°C. К суспензиям API добавляли раствор п-толуолсульфоновой кислоты (1,1 экв., 88 мкл для 1М раствора), и образцы охлаждали до 5°C со скоростью 0,2°C/мин. Суспензии разделяли, и осадок сушили просасыванием воздуха.

**[00650]** Образцы растворов оставляли открытыми для упаривания при комнатной температуре и после высыхания анализировали посредством XRPD. Суспензии при 5°C делили на аликвоты, наносили на металлический луночный планшет и оставляли высыхать на воздухе, после чего анализировали посредством XRPD. Образцы суспензий, которые в ходе XRPD-анализа показали наличие новых форм, подвергали созреванию при

температурных циклах в диапазоне от 25 до 50°C в течение 3 суток. Упаренные образцы не подвергали дальнейшей обработке.

**[00651]** Исходные образцы перед добавлением кислот представляли собой смесь суспензий и растворов. После охлаждения большинство образцов давали суспензии для анализа. Результаты оценки реакционной кристаллизации и полиморфизма для соли Соединения II-1 с рTSA приведены в Таблице 12.

Тозилатная соль показала наличие двух новых полиморфных форм, которые были обозначены как Форма В соли с рTSA и Форма С соли с рTSA. Обе новых полиморфных формы наблюдали только в виде смеси с Формой А соли с рTSA.

**Таблица 2.** Результаты оценки полиморфизма солей Соединения II с рTSA

Растворитель	Внешний вид после добавления растворителя	Внешний вид после добавления рTSA кислоты	Внешний вид после охлаждения до 5°C	Обработка	Результат XRPD-анализа после обработки
н-Гептан	Суспензия	Суспензия	Смола	Созревание	Форма А соли с рTSA + Форма В соли с рTSA
Этилацетат	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Созревание	Форма А соли с рTSA + Форма С соли с рTSA
Изопропилацетат	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Созревание	Форма А соли с рTSA
2-Пропанол	Прозрачный раствор	Суспензия	Суспензия	-	-
МЕК	Суспензия	Прозрачный раствор	Суспензия	Созревание	Форма А соли с рTSA + Форма С соли с рTSA
Ацетон	Суспензия	Прозрачный раствор	Суспензия	-	-
Этанол	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Суспензия	-	-
ТBME	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Созревание	Форма А соли с рTSA
Метанол	Суспензия	Суспензия	Суспензия	-	-
THF	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Суспензия	Созревание	Форма А соли с рTSA
Смесь 10% воды и MeCN	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Упаривание	Аморфное
Вода	Гель	Суспензия	Гель	Созревание	Форма А соли с рTSA
Смесь 10% воды с IPA	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А соли с рTSA + Форма В соли с рTSA

Условное обозначение: - = не проводили

[00652] По результатам наблюдений ни Форма В соли с рTSA, ни Форма С соли с рTSA не представляли собой чистые фазы. Анализ посредством TGA и <sup>1</sup>H ЯМР твердых фаз согласно Дифрактограмме 2 и Дифрактограмме 3 позволяет предположить, что обе формы могут быть безводными. Хранение обоих полиморфных форм показало их конверсию в Форму А соли с рTSA. См. Таблицу 13.

**Таблица 3.** Характеристика полиморфных форм рTSA-солей Соединения II

Результат XRPD-анализа, полученный при скрининге	Форма А соли с рTSA	Форма В соли с рTSA	Форма С соли с рTSA
XRPD высокого разрешения	Форма А соли с рTSA	Форма В соли с рTSA + Форма А соли с рTSA	Форма А соли с рTSA + Форма С соли с рTSA
<sup>1</sup> H ЯМР	Согласуется со структурой. Толуолсульфоновая кислота ~1 экв.	Согласуется со структурой. Толуолсульфоновая кислота ~0,9 экв. THF ~0,1 экв Следовый уровень гептана ~0,01 экв.	Согласуется со структурой. Толуолсульфоновая кислота ~1 экв.
TGA	Отсутствие потерь массы в диапазоне от 25 до 100°C. Разложение начинается при 270°C	Отсутствие потерь массы в диапазоне от к.т. до 250°C	Отсутствие потерь массы в диапазоне от к.т. до 270°C Разложение начинается при 270°C
DSC	Двойной эндотерм (68 Дж/г) с началом при 243,3°C	Недостаточно материала	Недостаточно материала
Хранение при 40°C и 75% RH в течение 7 суток	XRPD-дифрактограмма без изменений	Преобразование в Форму А соли с рTSA	Преобразование в Форму А соли с рTSA

**Таблица 14.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А соли Соединения II с HCl

Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
6,6	100	18,9	35,8
9,4	35	19,5	68,6
11,1	30	20,2	29,4
11,9	44,3	21,2	83,2
12,6	48,2	22,5	27,7
13,2	23,8	23,8	30,2
13,7	22,6	24,6	26,7
15,6	27,1	25,5	57,5
16,2	54,2	26,2	25,2



16,7	28,8	27,7	43,1
16,9	28,8	28,5	49,7
17,5	50,8	29,6	28,3
18,3	31,1	29,8	26,7

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 15.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А соли Соединения II с НВг

Угол $2\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол $2\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
6,6	80,7	21,2	66,4
11,8	29,8	21,6	39,5
12,6	38,9	22,3	39,8
13,2	23,2	23,5	43
13,7	32,3	23,9	49,7
14,5	24,5	24,3	51,4
15,3	35,7	24,9	40,6
16,1	75,2	25,4	77,1
16,7	47,8	26,5	40,6
17,3	68,2	27,3	55,7
18,1	44,4	27,6	46,2
18,4	40,9	28,3	43
18,7	51,4	28,5	47,5
19,5	100	29,3	44,6
20,0	45,4	29,8	41,1

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 4.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А п-толуолсульфонатной соли Соединения II

Угол $2\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол $2\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
5,7	100	19,6	10,4
9,8	14	20,2	16,1
10,3	14,4	20,7	7,1
11,0	7,2	22,0	21
11,4	22,8	22,3	6,1
12,4	11,6	23,3	13,5
13,2	4,8	23,6	14,9

13,6	7,2	24,5	14,4
13,9	13,7	25,4	8,1
15,1	22,7	25,9	11,7
15,4	14,8	26,4	12,1
15,9	6,9	26,7	6,7
16,4	3,9	27,5	7,9
16,9	34,9	27,9	9,9
17,3	38,9	28,2	11,9
17,7	14,7	28,8	4,6
18,6	13,6	29,6	6,2
19,0	30,9	30,1	4,9

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2θ представлены с точностью в пределах ± 0,2°.

**Таблица 17.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме **Формы А** метансульфонатной соли **Соединения II**

Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
5,3	100	20,8	30,3
9,8	28,3	21,4	41,2
10,7	28,3	22,0	32
11,3	19,8	22,7	30,6
12,2	21,7	23,0	41,5
13,5	26,8	23,5	21,9
14,1	17,6	24,3	28,9
14,5	18,1	25,4	25,5
15,1	20,9	26,6	23,3
15,6	31	26,9	22,7
16,0	17	27,8	16,3
16,4	22,5	28,3	19
17,6	72,3	28,8	15,2
18,2	61,1	29,3	13,7
18,8	46	29,7	13,4
19,7	37,6	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2θ представлены с точностью в пределах ± 0,2°.

**Таблица 18.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А бензолсульфонатной соли Соединения II

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
6,1	100	19,4	20,6
9,5	37,8	19,9	17
10,3	12,1	20,5	13,8
11,2	12	20,9	76,1
11,6	8,1	21,5	7,9
12,1	34,9	23,0	10,5
13,4	26,7	23,4	38,7
14,5	77,6	24,5	22,3
15,3	15,9	25,6	34,7
16,2	56	26,3	31,1
16,7	13,5	27,0	13,7
17,2	10,8	27,8	12,7
18,1	26	28,7	12,6
18,5	17,7	29,1	20
18,9	32,1	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 19.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А фумаратной соли Соединения II

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
5,9	42,8	20,2	10,1
7,45	64,8	21,0	55,5
7,9	40,8	21,6	27,7
8,9	35,8	22,1	10,2
10,2	22,1	22,8	27,8
12,7	43,4	24,1	26,1
14,9	20,2	24,4	32,8
15,4	93	25,0	15,1
16,0	22,2	25,8	12,1
16,8	34,8	26,2	14,2
17,7	53,3	26,6	11,6
18,1	13,8	28,9	10,6

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Пример 12 – Измерения растворимости (R)-N-(4-(4-амино-7-метил-5-(4-(пирролидин-1-карбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3-метилфенил)метакриламида (Соединения II-1)**

**[00653]** Свободное основание (Форма А), соль пара-толуолсульфоновой кислоты (Форма А) и соль бензолсульфоновой кислоты (Форма А) получали в увеличенном количестве для анализа растворимости. Для обеих солей подтвердили соответствие дифрактограммам XRPD, полученным в ходе скрининга солей.

Результаты измерений растворимости в имитации желудочного сока (SGF), имитации кишечного сока после еды (FeSSIF) и имитации кишечного сока натощак (FaSSIF) сведены в Таблице 20. Соли демонстрируют пониженную растворимость в SGF по сравнению со свободной формой. Форма А соли Соединения II-1 с паратолуолсульфоновой кислотой показывает самую высокую растворимость в FeSSIF и FaSSIF, в то время как соль бензолсульфоновой кислоты показывает низкую растворимость во всех средах. XRPD-анализ остатков показывает, что все формы оставались стабильными в средах, использованных для определений растворимости.

**Таблица 20**

Форма	Среды	pH через 24 ч	Растворимость (мг/мл)	Средняя растворимость (мг/мл)	Результаты XRPD-анализа остатка
Форма А свободного основания	SGF	2,7	8,80	9,20	-
		2,7	9,50		
	FeSSIF	5,0	0,59	0,63	Без изменений
		5,0	0,66		
	FaSSIF	6,5	0,071	0,071	Без изменений
		6,5	0,070		
п-Толуолсульфоновая кислота (pTSA) Форма А	SGF	1,7	0,92	1,1	Без изменений
		1,7	1,30		
	FeSSIF	4,9	0,74	0,71	Без изменений
		4,9	0,68		
	FaSSIF	4,7	0,30	0,30	Без изменений
		4,7	0,29		
Бензолсульфоновая кислота (BSA) Форма А	SGF	1,8	0,51	0,51	Без изменений
		1,7	0,51		
	FeSSIF	5,0	0,93	0,95	Без изменений
		5,0	0,96		
	FaSSIF	6,0	0,087	0,087	Без изменений
		6,0	0,086		

**Пример 13 – Скрининг полиморфных форм 6-(6-этинил-4-метоксипиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединения III-1)**

**[00654]** Соединение III-1 (40 мг) обрабатывали аликвотой растворителя (200 мкл для 5 об., 400 мкл для 10 об., 800 мкл для 20 об.) и оставляли перемешиваться при 25°C в течение 5 минут. Через 5 минут полученные суспензии обрабатывали дополнительной аликвотой растворителя и снова ставили перемешиваться. Отбирали любые прозрачные растворы, образовавшиеся после перемешивания и дополнительных добавок растворителя. Эту процедуру повторяли вплоть до достижения общего объема 40 об. (1,6 мл).

**[00655]** При достижении 40 об., любые оставшиеся суспензии нагревали до 50°C. Образцы, которые оставались в виде суспензий и при 50°C, помещали в камеру созревания (к.т./50°C) на 4 суток. Все растворы, образовавшиеся после добавок растворителей, нагревали до 50°C, после чего охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и выдерживали при этой температуре в течение ночи.

**[00656]** После охлаждения любые растворы и разбавленные суспензии оставляли в открытом виде для испарения растворителя. После созревания суспензии фильтровали и твердые вещества высушивали путем просасывания воздуха на фильтре. Все твердые вещества анализировали посредством XRPD с использованием металлического планшета.

**[00657]** Результаты оценки растворимости и полиморфизма Соединения III-1 сведены в таблице ниже. Было установлено, что Соединение III-1 имеет низкую растворимость в 13 испытываемых растворителях. Прозрачные растворы были получены только в THF (40 об. при 25°C), метаноле, ацетоне и смеси 10% воды и MeCN (все 40 об. при 50°C). Исходя из результатов определений растворимости, для скрининга солей был выбран THF, поскольку Соединение III-1 показало в нём наибольшую растворимость, и большинство растворов кислот готовили в THF.

**[00658]** После дальнейшей обработки суспензий и растворов во всех экспериментах получали твердые вещества. Из 13 проведенных экспериментов в 11 получали Форму А, причем большинство этих образцов показали большую кристалличность, чем исходный материал.

[00659] В ходе этого скрининга также были получены две новые кристаллические формы, хотя ни один образец не представлял чистую фазу, и обе они все еще показывали пики Формы А на XRPD-дифрактограммах. Форма В была получена из раствора в IPA, а Форма С была получена из водного раствора. Эти образцы подвергали дальнейшим анализам наряду с образцом Формы С, полученным из раствора в THF.

**Таблица 21.** Результаты оценки растворимости и полиморфизма Соединения III-1

Растворитель	Обработка	Внешний вид после обработки	Дополнительная обработка	Внешний вид после дополнительной обработки	XRPD
н-Гептан	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Этилацетат	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Изопропилацетат	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
2-Пропанол	Созревание	Суспензия	-	-	Форма В + пики Формы А
МЕК	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Ацетон	Охлаждение	Очень разбавленная суспензия	Упаривание	Твердое вещество коричневого цвета	Форма А
Этанол	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
ТВМЕ	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А
Метанол	Охлаждение	Очень разбавленная суспензия	Упаривание	Твердое вещество коричневого цвета	Форма А
THF	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Твердое вещество коричневого цвета	Форма А
Смесь 10% воды с MeCN	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Твердое вещество коричневого цвета	Форма А
Вода	Созревание	Суспензия	-	-	Форма С + пики Формы А
Смесь 10% воды с IPA	Созревание	Суспензия	-	-	Форма А

**Таблица 22.** Определение характеристик полиморфных форм Соединения III-1

XRPD	Форма А	Форма В с пиками Формы А	Форма С с пиками Формы А
<sup>1</sup> H ЯМР	Следовые уровни THF и BHT	~0,7 экв. IPA	Растворители отсутствуют
TGA	Потеря 2,1 масс. % в диапазоне 35 – 175°C Потеря 0,9 масс. % в диапазоне 175 – 260°C (общая потеря массы: ~0,8 экв. воды)	Потеря 1,9 масс. % в диапазоне 25 – 60°C Потеря 7,3 масс. % в диапазоне 60 – 120°C (общая потеря массы: ~0,7 экв. IPA и ~0,4 экв. воды)	Потеря 2,7 масс. % в диапазоне 40 – 110°C (~0,7 экв. воды)
DSC	Острый эндотерм с началом при 217,7°C (39 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 27,5°C (39 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 96,7°C (60 Дж/г)

	Большой эндотерм с началом при 223,6°C (260 Дж/г)	Эндотерм с началом при 88,2°C (59 Дж/г) Экзотерм с началом при 125,1°C (37 Дж/г) Острый эндотерм с началом при 222,1°C (64 Дж/г) Большой экзотерм с началом при 225,8°C (288 Дж/г)	Экзотерм с началом при 116,6°C (35 Дж/г) Малый эндотерм с началом при 192,2°C (1 Дж/г). Малый экзотерм с началом при 200,9°C (3 Дж/г). Острый эндотерм с началом при 215,1°C (21 Дж/г) Большой эндотерм с началом при 221,5°C (250 Дж/г)
<b>Хранение при 40°C и 75% RH в течение 7 суток</b>	Без изменений формы – Форма А	Изменение формы – Форма А + дополнительные пики	Без изменения формы – Форма С + пики Формы А

[00660] Кристаллическая Форма А показывает гораздо более простые кривые термического анализа, чем полученный слабокристаллический образец. DSC-анализ кристаллической Формы А показывает только два события, а именно резкое начало эндотерма при 217,7°C, которое, возможно, является событием плавления образца, и начало большого экзотерма при 223,6°C, потенциально представляющего термическое разложение образца. TGA-анализ по-прежнему показывает потерю массы в 3,0 масс. %, что может быть связано с присутствием остаточных растворителей, наблюдаемых при <sup>1</sup>H ЯМР-анализе, или с тем, что материал гигроскопичен и поглощает ~0,8 экв. воды. Форма А также не показала изменений в форме после одной недели хранения при 40°C и 75% RH. Форма А представляет собой безводную форму, которая возможно является гигроскопичной.

[00661] Форма В в ходе <sup>1</sup>H ЯМР-анализа показывает присутствие ~0,7 экв. IPA, и потери массы в ходе TGA-анализа больше, чем ожидалось для этого количества растворителя. Это говорит о том, что в образце дополнительно присутствует вода (~0,4 экв.), и Форма В возможно также является гигроскопичной. Поскольку образец представляет собой смесь Формы В и небольшого количества Формы А, содержание растворителя согласно <sup>1</sup>H ЯМР говорит о том, что чистая фаза Формы В могла бы иметь ~1,0 экв. IPA. Кривая DSC Формы В показывает несколько термических событий. Эндотермы с началом при 27,5°C и 88,2°C вероятно связаны с потерей IPA и/или воды и соответствует обоим случаям потери массы на кривой TGA. Экзотерм с началом при 125,1°C возможно отражает изменение формы, поскольку резкий эндотерм с началом при 222,1°C по температуре соответствует событию плавления Формы А. Форма В также

показала конверсию в Форму А (появление дополнительных пиков) после одной недели хранения при 40° и 75% RH. Форма В характеризуется как сольват с IPA.

**[00662]** Форма С согласно <sup>1</sup>H ЯМР не показывает присутствие остаточных растворителей, а потеря массы в ходе TGA-анализа составляет ~0,7 экв. Поскольку образец представляет собой смесь Формы С и небольшого количества Формы А, потеря массы в ходе TGA-анализа говорит о том, что чистая фаза Формы В могла бы содержать ~1,0 экв. воды. Кривая DSC Формы С показывает множественные эндотермические и экзотермические события. Широкий эндотерм с началом при 97,6°С вероятно связан с потерей воды и соответствует потере массы на кривой TGA. Экзотерм с началом при 116,6°С возможно соответствует изменению формы после дегидратации твердого вещества. Природа следующих небольших эндотермов и экзотермов в районе 190°С неизвестна, но резкий эндотерм с началом при 215,1°С вероятно соответствует плавлению образца. Форма С не показала изменений формы после одной недели хранения при 40°С и 75% RH, оставаясь смесью с небольшим количеством Формы А. Форма С характеризуется как гидратированная форма.

**Таблица 5.** Перечень XRPD-пиков Формы А Соединения III-1

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
5,0	97,8	22,2	66,8
10,0	14,9	22,4	63,7
11,1	21,2	22,9	40,2
11,8	30,8	23,2	35,1
12,4	48,9	23,4	30,7
14,0	20,4	23,6	30,1
14,4	100,0	24,7	67,5
15,5	47,1	24,9	49,9
16,0	80,3	25,9	41,5
17,2	10,2	26,1	66,3
17,7	22,1	26,6	22,9
18,1	65,3	27,4	43,5
18,8	10,0	27,8	39,6
19,3	36,6	28,3	36,0
20,1	64,4	29,0	24,2
20,8	16,8	29,8	15,5
21,6	57,5	30,6	19,4

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .



**Пример 14 – Получение солевых форм 6-(6-этинил-4-метоксипиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединения III-1)**

**[00663]** Соединение III-1 (520 мг) растворяли в THF (20,8 мл, 40 об.) при комнатной температуре. Полученный раствор API помещали в виалы объемом 4 мл (1,6 мл, ~40 мг J10433) и нагревали до 50°C.

**[00664]** К этим растворам API добавляли растворы кислот (1,1 экв., 92 мкл для раствора 1М, 184 мкл для раствора 0,5М). Образцы охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и оставляли при этой температуре на 1 сутки. Через 1 сутки при 5°C любые оставшиеся прозрачными растворы выдерживали в открытом виде для испарения растворителя при комнатной температуре. Суспензии, образовавшиеся при 5°C, фильтровали, отфильтрованные твердые вещества высушивали путем просасывания воздуха и помещали на металлический планшет.

**[00665]** После первичного XRPD-анализа твердые вещества, которые согласно XRPD оказались аморфными, суспендировали в ТВМЕ (500 мкл) и помещали в камеру созревания (к.т./50°C) на 6 суток. После упаривания растворов насухо, полученные смолы обрабатывали ТВМЕ (500 мкл) и помещали в камеру созревания на 2 суток. После созревания в ТВМЕ полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на предметное стекло и после воздушной сушки полученные твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00666]** После XRPD-анализа образцы, признанные аморфными или соответствующими свободной форме, открывали для высушивания и после высыхания сухие образцы обрабатывали гептаном (500 мкл) и возвращали на созревание в течение 4 суток. После созревания в гептане полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на предметное стекло и после воздушной сушки полученные твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00667]** После XRPD-анализа образцы, признанные аморфными или соответствующими свободному основанию, открывали для высушивания и после высыхания сухие образцы обрабатывали этилацетатом (500 мкл) и возвращали на созревание в течение 2 суток. После созревания в этилацетате полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на плоский кремниевый держатель образцов XRPD-

системы, и после воздушной сушки полученные твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00668]** Результаты скрининга солей Соединения III-1 вкратце представлены в **Таблица** и **Таблица**. После добавления кислоты к раствору Соединения III-1 образцы с неорганическими кислотами образовывали суспензию, но образцы с органическими кислотами оставались в виде растворов. После охлаждения до 5°C никаких дополнительных образцов с осадком не добавилось, но все образцы изменили окраску с коричневой на красную и пурпурную.

**[00669]** Анализ твердых веществ из суспензий показал, что кристаллические соли были получены с HBr, HCl, серной и метансульфоновой кислотами. Все эти образцы подвергали дальнейшим исследованиям характеристик. Также были получены аморфные твердые вещества с п-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой и фосфорной кислотами.

**[00670]** Растворы, оставшиеся прозрачными после охлаждения, оставляли упариваться, но все они в итоге давали смолы. Все смолы и аморфные твердые вещества обрабатывали ТВМЕ и подвергали процедуре созревания. Это привело к получению дополнительной кристаллической соли с L-винной кислотой, но данный образец не являлся чистой фазой и показывал пики кристаллического свободного основания на XRPD-дифрактограмме.

**[00671]** Остальные образцы были либо аморфными твердыми веществами, либо соответствовали кристаллическому свободному основанию, поэтому их подвергали дальнейшему созреванию сначала в гептане, а затем в этилацетате. Больше никаких других кристаллических солей в ходе данного скрининга получено не было.

**Таблица 24.** Первичные результаты скрининга солей Соединения III-1

Кислота, дающая противоион	Внешний вид после добавления кислоты	Внешний вид после охлаждения	Результат XRPD-анализа после охлаждения
Бромистоводородная кислота (HBr)	Суспензия	Красная суспензия	Форма А соли с HBr
Хлористоводородная кислота (HCl)	Суспензия	Розовая суспензия	Форма А соли с HCl
Серная кислота (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Суспензия	Красная суспензия	Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли
п-Толуолсульфоновая кислота (pTSA)	Суспензия	Пурпурная суспензия	Аморфное
Метансульфоновая кислота (MSA)	Суспензия	Пурпурная суспензия	Форма А соли с MSA
Бензолсульфоновая кислота (BSA)	Суспензия	Пурпурная суспензия	Аморфное

Малеиновая кислота (МЕА)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-
Фосфорная кислота (PHOA)	Суспензия	Пурпурная суспензия	Аморфное
Малоновая кислота (MLNA)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-
L-Винная кислота (TAR)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-
Фумаровая кислота (FUA)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-
Лимонная кислота (CA)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-

Условное обозначение: - = не проводили

**Таблица 25.** Вторичные результаты скрининга солей Соединения III-1

Кислота, дающая противоион	Внешний вид после созревания в ТВМЕ	Результат XRPD-анализа после созревания в ТВМЕ	Внешний вид после созревания в гептане	Результат XRPD-анализа после созревания в гептане	Внешний вид после созревания в EtOAc	Результат XRPD-анализа после созревания в EtOAc
p-Толуолсульфоновая кислота (pTSA)	Пурпурная суспензия	Аморфное	Пурпурная суспензия	Аморфное	Пурпурная суспензия	Аморфное
Бензолсульфоновая кислота (BSA)	Пурпурная суспензия	Аморфное	Пурпурная суспензия	Аморфное	Пурпурная суспензия	Аморфное
Малеиновая кислота (МЕА)	Красная суспензия	Аморфное	Красная суспензия	Аморфное	Красная суспензия	Аморфное
Фосфорная кислота (PHOA)	Пурпурная суспензия	Аморфное	Пурпурная суспензия	Аморфное	-	Аморфное
Малоновая кислота (MLNA)	Красная суспензия	Форма А слабо кристаллического FB	Красная суспензия	Аморфное	Красная суспензия	Аморфное
L-Винная кислота (TAR)	Красная суспензия	Форма А соли с TAR + пики Формы А FB	-	-	-	-
Фумаровая кислота (FUA)	Красная суспензия	Форма А FB	Красная суспензия	Форма А FB	Красная суспензия	Форма А FB
Лимонная кислота (CA)	Красная суспензия	Форма А слабо кристаллического FB	Красная суспензия	Форма А слабо кристаллического FB	Красная суспензия	Аморфное

Условные обозначения: - = не проводили, FB – свободное основание (Free Base)

**Таблица 26.** Получение характеристик солей Соединения III

XRPD	Форма А соли с HBr	Форма А соли с HCl	Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	Форма А соли с MSA	Форма А соли с TAR + пики Формы А свободного основания
<sup>1</sup> H ЯМР	Сдвиги пиков из-за образования соли ~0,3 экв. THF	Сдвиги пиков из-за образования соли ~2,8 экв. THF	Сдвиги пиков из-за образования соли ~0,2 экв. THF	Сдвиги пиков из-за образования соли ~1,7 экв. метансульфоновой кислоты ~0,9 экв. THF	~0,9 экв. L-винной кислоты Следовые количества THF, BHT и ТВМЕ
IC	0,98 экв. бромиды	0,77 экв. хлорида	0,95 экв. сульфата	-	-
TGA	Потеря 1,8 масс. % в диапазоне 40 – 140°C Потеря 7,2 масс. % в диапазоне 140 – 240°C	Потеря 2,0 масс. % в диапазоне 40 – 140°C Потеря 5,1 масс. % в диапазоне 140 – 200°C	Потеря 3,0 масс. % в диапазоне 40 – 100°C (~0,3 экв. THF)	Потеря 2,2 масс. % в диапазоне 40 – 110°C Потеря 8,2 масс. % в диапазоне 110 – 180°C	Потеря 4,8 масс. % в диапазоне 25 – 160°C Потеря 15,4 масс. % в диапазоне 160 – 240°C

<b>DSC</b>	Широкий эндотерм с началом при 30,4°C (4 Дж/г) Большой экзотерм с началом при 189,4°C (110 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 28,4°C (5 Дж/г) Большой двойной экзотерм с началом при 182,2°C (89 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 48,3°C (82 Дж/г) Малый экзотерм с началом при 170,6°C (6 Дж/г). Большой экзотерм с началом при 193,9°C	Широкий эндотерм с началом при 29,6°C (53 Дж/г) Большой экзотерм с началом при 142,9°C (65 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 43,6°C (54 Дж/г) Большой двойной экзотерм с началом при 138,6°C (105 Дж/г)
<b>Хранение при 40°C и 75% RH в течение 7 суток</b>	Изменение формы – Форма В соли с HBr	Изменение формы – Форма В соли с HCl	Небольшие изменения в видимой дифрактограмме	Потеря кристалличности - аморфная	Нет изменений формы – Форма А соли с TAR + пики Формы А свободного основания

**[00672]** Бромидная соль представляет собой моносоль с ~1,0 экв бромида, согласно ионной хроматографии (IC). Бромидная соль показала два события потери массы на кривой TGA. Первая небольшая потеря массы возможно связана с испарением остаточного THF, который виден в результатах <sup>1</sup>H ЯМР-анализа самостоятельно или вместе с остаточной водой. Вторая потеря массы в 7,2 масс.% возможно связана с диссоциацией соли и потерей противоиона или её термическим разложением, и это событие потери массы также согласуется с большим экзотермом на кривой DSC. В отличие от свободной формы, на кривой DSC соли не имеется резкого эндотерма, указывающего на событие плавления. Было установлено, что бромидная соль изменяет форму после одной недели хранения при 40°C и 75% RH. Новую форму обозначили как Форма В соли с HBr, но далее не анализировали.

**[00673]** Хлоридная соль представляет собой моносоль с ~0,8 экв. хлорида, согласно ионной хроматографии (IC). Эта более низкая, чем ожидалось, стехиометрия указывает на то, что образец, возможно, содержит аморфную свободную форму, поскольку на XRPD-дифрактограмме хлоридной соли не наблюдали пиков кристаллических форм свободного основания. Хлоридная соль показала два события потери массы на кривой TGA. Первая потеря массы вероятно связана с присутствием остаточного THF, который виден в результатах <sup>1</sup>H ЯМР-анализа, поскольку образец оказался достаточно влажным с присутствием ~2,8 экв. THF. Вторая потеря массы в 5,1 масс.% возможно связана с дальнейшей потерей растворителя, диссоциацией соли и потерей противоиона или термическим разложением, и это событие потери массы также согласуется с большим экзотермом на кривой DSC. Хлоридная соль также показала отсутствие резкого

эндотерма, указывающего на событие плавления. Было установлено, что хлоридная соль изменяет форму после одной недели хранения при 40°C и 75% RH.

**[00674]** Сульфатная соль представляет собой моносоль с ~1,0 экв сульфата, согласно ионной хроматографии (IC). Сульфатная соль показала потерю массы на кривой TGA в 3,0 масс. %, и эта потеря массы эквивалентна количеству остаточного THF, который виден в результатах <sup>1</sup>H ЯМР-анализа этой соли. Эта потеря массы также сопровождается широким эндотермом, соответствующим потере растворителя, на кривой DSC. В отличие от других солей сульфатная соль не показывает какой-либо второй по величине потери массы, однако на кривой DSC все еще присутствует начало большого экзотерма. Имеется также малый экзотерм с началом при 170,6°C, но природа его не известна. Эта соль также не показывает резкого эндотерма, отражающего событие плавления. Сульфатная соль показывает небольшие изменения в XRPD-дифрактограмме после одной недели хранения при 40°C и 75% RH.

**[00675]** Мезилатная соль представляет собой двойную соль с ~1,7 экв. метансульфоната согласно <sup>1</sup>H ЯМР-анализу. Эта более низкая, чем ожидалось, стехиометрия указывает на то, что образец, возможно, содержит аморфную свободную форму, поскольку на XRPD-дифрактограмме указанной соли не наблюдали пиков кристаллических форм свободного основания. Мезилатная соль показала два события потери массы на кривой TGA. Первая потеря веса вероятно связана с присутствием остаточного THF, который виден в результатах <sup>1</sup>H ЯМР-анализа, поскольку образец оказался влажным с присутствием ~0,9 экв. THF. Эта потеря растворителя также отражается наличием широкого эндотерма на кривой DSC. Вторая потеря массы в 8,2 масс.% возможно связана с дальнейшей потерей растворителя, диссоциацией соли и потерей противоиона или термическим разложением, и это событие потери массы также сопровождается большим экзотермом на кривой DSC. Мезилатная соль также показала отсутствие резкого эндотерма, указывающего на событие плавления. Было установлено, что мезилатная соль теряет кристалличность после одной недели хранения при 40°C и 75% RH, образуя в результате аморфный материал.

**[00676]** Виннокислая соль представляет собой моносоль с ~0,9 экв. тартрата согласно <sup>1</sup>H ЯМР-анализу. Эта более низкая стехиометрия не удивительна, учитывая, что XRPD-дифрактограмма этой соли показывает пики кристаллического свободного

основания. Виннокислая соль показала два события потери массы на кривой TGA. Первая потеря массы вероятно связана с присутствием остаточных растворителей, видимых в результатах  $^1\text{H}$  ЯМР-анализа. Эта потеря массы также сопровождается широким эндотермом на кривой DSC. Вторая потеря массы в 15,4 масс.% возможно связана с диссоциацией соли, потерей противоиона или термическим разложением, и это событие потери массы также сопровождается большим экзотермом на кривой DSC. Виннокислая соль также показала отсутствие резкого эндотерма, указывающего на событие плавления. Виннокислая соль не показала изменений в форме после одной недели хранения при 40°C и 75% RH.

#### Дальнейший скрининг выбранных полиморфных форм

**[00677]** В ходе анализа твердых веществ посредством XRPD хлоридная соль показала в общей сложности четыре различных полиморфных формы. Форма А соли с HCl, такая же полиморфная форма, выделенная в ходе скрининга солей из раствора в THF, выделялась только из THF. Форма В соли с HCl была получена в пяти из 13 экспериментов из ряда растворителей, а именно гептана, изопропилацетата (с дополнительными пиками), МЕК, ацетона и ТВМЕ. Форму В соли с HCl наблюдали ранее после хранения Формы А соли с HCl при 40°C и 75% RH. Форму С соли с HCl получали только из этилацетата, а Форму D соли с HCl получали только из IPA. Все прозрачные растворы упаривали до выпадения аморфных твердых веществ.

**[00678]** После анализа твердых веществ посредством XRPD сульфатная соль показала две различные полиморфные формы. Форму А сульфатной ( $\text{SO}_4$ ) соли, полиморфную форму, выделенную в ходе скрининга солей из раствора в THF, получали из изопропилацетата, ТВМЕ и THF. Новую форму сульфатной соли (Форму В  $\text{SO}_4$ -соли) получали из гептана, МЕК и ацетона. Смесь Формы А и Формы В сульфатной соли получали из этилацетата.

**Таблица 27.** Результаты оценки полиморфизма соли Соединения III с HCl

Растворитель	Внешний вид после добавления HCl	Внешний вид после охлаждения	XRPD	Результат XRPD-анализа после созревания
н-Гептан	Смола	Суспензия/смола	Форма В соли с HCl	-
Этилацетат	Смола	Суспензия/смола	Форма С соли с HCl	-
Изопропилацетат	Смола	Суспензия/смола	Форма В соли с HCl + ер	-
2-Пропанол	Прозрачный раствор	Суспензия	Форма D соли с HCl	-
МЕК	Смола	Суспензия/смола	Форма В соли с HCl	-
Ацетон	Смола	Суспензия/смола	Форма В соли с HCl	-
Этанол	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Аморфное	-
ТВМЕ	Смола	Суспензия/смола	Форма В соли с HCl	-
Метанол	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Аморфное	-
THF	Смола	Суспензия/смола	Форма А соли с HCl	-
Смесь 10% воды с MeCN	Прозрачный раствор	Маслянистая жидкость	-	Аморфное
Вода	Суспензия	Прозрачный раствор	Аморфное	-
Смесь 10% воды с IPA	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Аморфное	-

Условные обозначения: - = не проводили, ер – дополнительные пики (extra peaks)

**Таблица 28.** Результаты оценки полиморфизма сульфатной (SO<sub>4</sub>) соли Соединения III

Растворитель	Внешний вид после добавления H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Внешний вид после охлаждения	XRPD	Результат XRPD-анализа после созревания
н-Гептан	Смола	Суспензия/смола	Форма В сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	-
Этилацетат	Смола	Суспензия/смола	Формы сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли с дифрактограммами 1 и 2 + ер	-
Изопропилацетат	Смола	Суспензия/смола	Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	-
2-Пропанол	Смола	Твердые отложения на стенках	Аморфное	Слабокристаллический
МЕК	Смола	Суспензия/смола	Форма В сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	-
Ацетон	Смола	Суспензия/смола	Форма В сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	-
Этанол	Прозрачный раствор	Твердые отложения на стенках	Аморфное	Аморфное
ТВМЕ	Смола	Суспензия/смола	Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	-
Метанол	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Аморфное	-
THF	Смола	Суспензия/смола	Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	-
Смесь 10% воды с MeCN	Прозрачный раствор	Маслянистая жидкость	-	Слабокристаллический
Вода	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Аморфное	-
Смесь 10% воды с IPA	Прозрачный раствор	Твердые отложения на стенках	Аморфное	Аморфное

Условные обозначения: - = не проводили, ер – дополнительные пики (extra peaks)

**Таблица 69.** Определение характеристик полиморфных форм соли Соединения III с HCl

Результат XRPD-анализа, полученный при скрининге	Форма А соли с HCl	Форма В соли с HCl	Форма С соли с HCl	Форма D соли с HCl
XRPD высокого разрешения	Форма А соли с HCl	Форма В соли с HCl	Формы соли с HCl согласно Дифрактограммам 3 и 5 – смесь форм с ранее не замеченной формой	Форма D соли с HCl
<sup>1</sup> H ЯМР	Сдвиги пиков из-за образования соли ~2,8 экв. THF	Сдвиги пиков из-за образования соли ~0,4 экв. THF и следовый ацетон	Сдвиги пиков из-за образования соли Следовый EtOAc	Сдвиги пиков из-за образования соли Следовый IPA
IC	0,77 экв. хлорида	0,89 экв. хлорида	0,93 экв. хлорида	0,91 экв. хлорида
TGA	Потеря 2,0 масс. % в диапазоне 40 – 140°C Потеря 5,1 масс. % в диапазоне 140 – 200°C	Потеря 4,4 масс. % в диапазоне 40 – 110°C Потеря 1,7 масс. % в диапазоне 110 – 150°C Потеря 4,0 масс. % в диапазоне 150 – 200°C	Потеря 3,7 масс. % в диапазоне 25 – 130°C (~0,2 экв. EtOAc) Потеря 5,3 масс. % в диапазоне 130 – 200°C	Потеря 7,0 масс. % в диапазоне 40 – 200°C
DSC	Широкий эндотерм с началом при 28,4°C (5 Дж/г) Большой двойной экзотерм с началом при 182,2°C (89 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 33,4°C (9 Дж/г) Широкий эндотерм, содержащий более острый эндотерм с началом при 120,5°C (31 Дж/г) Большой двойной эндотерм с началом при 170,2°C (108 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 49,2°C (19 Дж/г) Большой двойной экзотерм с началом при 188,7°C (11 Дж/г)	Большой экзотерм с началом при 206,1°C (115 Дж/г)
Хранение при 40°C и 75% RH в течение 7 суток	Изменение формы – Форма В соли с HCl	Пониженная кристалличность	Без изменения формы – Форма С соли с HCl	Без изменения формы – Форма D соли с HCl

**[00679]** По результатам определений характеристик Формы А соли с HCl в ходе скрининга солей и при оценке полиморфизма Форма А соли с HCl выделялась только из THF. Образец, охарактеризованный в ходе скрининга солей, согласно <sup>1</sup>H ЯМР-анализу содержал большое количество THF, хотя повторное приготовление образца для определений растворимости, который в отличие от первого сушили под вакуумом, показал лишь следовые количества THF. Форма А соли с HCl нестабильна при хранении в условиях 40°C и 75% RH, и переходит в Форму В соли с HCl после 7 суток хранения.

**[00680]** Форму В соли с HCl получали из нескольких растворителей, и для последующих определений характеристик выбрали образец, осажденный из ацетона, поскольку он показал самую высокую кристалличность. Форма В соли с HCl согласно IC показывает ~0,9 экв. хлорида, что говорит о том, что образец может содержать небольшое количество аморфной свободной формы. <sup>1</sup>H ЯМР-анализ показывает присутствие небольшого количества остаточного THF из раствора кислоты и следовое количество



ацетона. Термический анализ показывает множественные термические события и случаи потери массы. Первая потеря массы согласно TGA-анализу вероятно связана с потерей остаточных растворителей самостоятельно или вместе с водой, и это событие сопровождается широким эндотермом на кривой DSC (при 33,4°C). Второе и третье события потери массы могут быть связаны с дальнейшей потерей растворителей, диссоциацией соли и потерей противоиона или термическим разложением. Имеется второй широкий эндотерм, который также содержит более острый эндотерм, природа которого не известна (при 120,5°C). И наконец, на кривой DSC имеется большой двойной экзотерм (при 170,2°C). Как можно видеть, у всех охарактеризованных полиморфных форм соли отсутствует резкий эндотерм, свидетельствующий о событии плавления. Форма В соли с HCl показывает значительное снижение кристалличности после хранения при 40°C и 75% RH в течение недели.

**[00681]** Форма С соли с HCl показывает идущую конверсию сразу после выделения, и получаемое при этом твердое вещество, по-видимому, представляет собой смесь Формы С соли с HCl и другой формы, которая ранее не была идентифицирована. Результаты ИС-анализа показывают, что твердое вещество содержит ~0,9 экв. хлорида, что говорит о том, что неизвестная фаза, вероятно, является еще одной полиморфной формой хлоридной соли, и, следовательно, этот образец был отмечен как смесь форм соли с HCl согласно Дифрактограммам 3 и 5. <sup>1</sup>H ЯМР-анализ показывает присутствие следовых количеств этилацетата. Термический анализ показывает два события потери массы на кривой TGA. Первая потеря массы согласно TGA-анализу вероятно связана с потерей остаточного этилацетата самостоятельно или вместе с водой, и это событие сопровождается широким эндотермом на кривой DSC (при 49,2°C). Вторая потеря массы может быть связана с диссоциацией соли и потерей противоиона или термическим разложением, и это событие потери массы также согласуется с большим экзотермом на кривой DSC (при 188,7°C). Как можно было видеть ранее, у всех форм соли отсутствует резкий эндотерм, свидетельствующий о событии плавления. Формы соли с HCl, соответствующие Дифрактограммам 3 и 5, не показывают изменений в форме, оставаясь той же смесью форм после хранения при 40°C и 75% RH в течение недели. Форма С соли с HCl представляет собой метастабильную форму.

**[00682]** Форма D соли с HCl согласно IC показывает ~0,9 экв. хлорида, что говорит о том, что образец может содержать небольшое количество аморфной свободной формы. <sup>1</sup>H ЯМР-анализ показывает присутствие следовых количеств IPA. Термический анализ показывает множественные термические события и случаи потери массы. Термический анализ показывает одно событие большой потери массы на кривой TGA. Эта потеря массы согласно TGA вероятно связана с потерей остаточного растворителя, диссоциацией соли и потерей противоиона или термическим разложением, эта потеря массы также согласуется с большим экзотермом на кривой DSC (206,1°C). Как можно видеть, у всех форм соли отсутствует резкий эндотерм, свидетельствующий о событии плавления. Форма D соли с HCl не показывает изменений формы после хранения при 40°C и 75% RH в течение недели. Форма D соли с HCl, возможно, представляет собой сольват с IPA, устойчивый к потере растворителя.

**Таблица 30.** Определение характеристик полиморфных форм сульфатной (SO<sub>4</sub>) соли  
Соединения III

Результат XRPD-анализа, полученный при скрининге	Форма В сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	Форма В сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли
XRPD высокого разрешения	Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли
<sup>1</sup> H ЯМР	Сдвиги пиков из-за образования соли Следовый THF	Сдвиги пиков из-за образования соли ~0,3 экв. THF и следовый ацетон
IC	1,02 экв. сульфата	1,10 экв. сульфата
TGA	Потеря 3,0 масс. % в диапазоне 40 – 90°C (~1,0 экв. воды)	Потеря 7,0 масс. % в диапазоне 40 – 110°C
DSC	Широкий эндотерм с началом при 44,3°C (87 Дж/г) Малый эндотерм с началом при 126,0°C (1 Дж/г) Экзотерм с началом при 173,7°C (9 Дж/г) Экзотерм с началом при 195,7°C	Широкий эндотерм с началом при 44,9°C (78 Дж/г) Двойной экзотерм с началом при 170,6°C (17 Дж/г) Экзотерм с началом при 194,3°C
Хранение при 40°C и 75% RH в течение 7 суток	Небольшие изменения, видимые в дифрактограмме	Небольшие изменения, видимые в дифрактограмме

**[00683]** При определении характеристик Формы А сульфатной (SO<sub>4</sub>) соли, полученной в ходе скрининга солей, она была охарактеризована как безводная форма.

**[00684]** Было установлено, что первый образец Формы В сульфатной (SO<sub>4</sub>) соли преобразовался в Форму А сульфатной (SO<sub>4</sub>) соли сразу после выделения и анализа посредством XRPD высокого разрешения. Дополнительный образец Формы В сульфатной

(SO<sub>4</sub>) соли выделяли и высушивали путем просасывания воздуха в течение более короткого периода времени, пытаясь уменьшить какую-либо конверсию за счет потери растворителя при высушивании. Однако этот второй образец также преобразовался в Форму А сульфатной (SO<sub>4</sub>) соли.

**Таблица 7.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А соли Соединения III с HCl

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
6,2	100,0	21,4	31,7
9,3	43,4	22,1	18,7
10,7	92,7	22,7	24,6
12,3	35,5	23,4	23,9
13,1	11,0	24,4	27,0
13,8	36,0	25,7	35,0
15,0	19,1	26,3	64,4
16,9	38,2	26,6	43,1
17,9	36,7	27,0	38,9
18,8	86,0	28,1	23,8
20,0	36,5	29,7	44,5
20,5	30,4	30,7	26,9
20,7	31,2	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 32.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы В соли Соединения III с HCl

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
5,2	100,0	21,4	43,2
9,6	43,4	21,8	82,4
9,9	75,5	22,3	47,6
10,4	47,0	22,8	38,2
12,3	19,5	23,5	55,2
12,7	51,3	24,3	28,7
14,0	76,6	24,6	48,0
14,4	36,1	25,3	52,9
14,9	36,1	25,7	40,6
15,7	62,3	26,7	22,5
17,7	55,7	27,5	53,0
18,2	50,5	27,9	24,2
18,9	28,9	28,3	33,3
19,4	19,8	28,6	33,3

20,3	20,0	29,2	41,1
20,7	42,5	29,9	31,5
20,9	36,1	30,3	30,8
21,2	38,8	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 33.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы D соли Соединения III с HCl

Угол $2\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол $2\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
7,1	36,1	22,6	16,2
9,1	37,4	23,2	14,3
12,6	19,8	23,9	13,2
14,0	58,9	24,6	100,0
14,8	14,2	25,4	39,4
15,1	22,4	26,1	19,6
16,0	10,4	26,9	20,0
16,8	18,0	27,0	21,2
18,3	53,6	28,1	26,6
19,3	13,1	28,5	29,2
19,6	29,3	29,7	18,0
19,8	33,7	30,0	14,2
20,3	38,6	30,6	10,6
20,8	23,1	30,7	10,9
21,4	51,3	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 8.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы A соли Соединения III с HBr

Угол $2\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол $2\theta$ ( $^\circ$ ) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
5,5	100,0	21,4	41,3
6,3	49,2	22,3	32,9
6,9	50,3	23,0	41,3
9,7	37,2	23,4	37,0
10,2	29,8	23,9	27,3
11,1	28,5	24,1	30,1
11,6	30,5	24,7	44,3
14,0	23,0	25,3	38,1
14,8	14,9	26,9	62,9
15,5	31,8	27,9	42,8
16,7	74,9	28,7	39,1
18,4	33,1	30,6	35,1
20,3	37,1	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по  $2\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 9.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А сульфатной (SO<sub>4</sub>) соли  
Соединения III

Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
6,3	50,4	19,4	33,8
6,7	66,0	20,1	29,3
9,6	40,8	20,9	30,7
10,5	30,7	21,7	34,7
11,2	30,2	22,5	29,2
12,6	13,1	23,6	23,7
13,5	36,5	24,2	100,0
14,9	94,9	24,7	41,3
15,9	14,2	25,7	22,0
16,6	36,2	26,7	24,0
18,0	38,9	27,5	23,2
18,8	61,7	27,9	18,7

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2θ представлены с точностью в пределах ± 0,2°.

**Таблица 10.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А соли Соединения III с  
метансульфоновой кислотой

Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2θ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
9,4	84,1	18,9	61,7
10,1	45,0	20,3	82,0
11,9	66,5	20,9	46,2
12,2	87,0	21,2	85,9
12,7	75,8	21,8	56,5
13,2	34,7	23,0	41,8
13,9	34,0	23,6	81,6
14,1	23,5	24,5	55,3
14,5	67,1	25,7	100,0
15,4	53,6	26,4	72,6
16,5	90,5	27,7	40,3
17,4	47,3	29,0	41,5
18,0	59,2	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2θ представлены с точностью в пределах ± 0,2°.

**Пример 15 – Определения растворимости 6-(6-этинил-4-метоксипиримидин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединения III-1)**

**[00685]** Кристаллические формы, а именно Форму А FB, Форму А соли с HCl и Форму А сульфатной соли получали в увеличенном количестве для анализа растворимости. Было установлено, что все образцы содержат следовое количество растворителей после сушки под вакуумом. Обе соли показали содержание ~1,0 экв. противоиона согласно результатам IC-анализа.

**[00686]** Все образцы показывают самую высокую растворимость в SGF, свободная форма показала самую низкую растворимость в FaSSIF, тогда как соли показали самую низкую растворимость в FeSSIF. Обе соли соединения показывают повышенную растворимость по сравнению со свободной формой во всех средах, за исключением хлоридной соли в FeSSIF, имеющей в ней более низкую растворимость, чем свободная форма. Сульфатная соль, по-видимому, немного более растворима, чем хлоридная соль, как в FeSSIF, так и в FaSSIF.

**[00687]** Обе соли полностью растворялись в SGF, поэтому для обозначения их растворимости указываются значения с добавлением знака «более чем». Это также означало, что у этих образцов не оставалось остаточных твердых веществ для анализа. Анализ остающихся в ходе растворения остаточных твердых веществ показал, что Форма А свободного основания оставалась неизменной во всех средах. Обе соли трансформировались в Форму С свободного основания (гидратированную форму) в среде FeSSIF. Хлоридная соль в FaSSIF показала новую форму, которую не наблюдали в ходе скрининга полиморфных форм, как свободного основания, так и хлоридной соли, природа этой формы не известна, и её не стали характеризована далее. Сульфатная соль в FaSSIF была слишком слабокристаллической для дальнейших исследований.

**Таблица 37.** Результаты определений растворимости Соединения III-1 и его хлоридной и сульфатной солей

Форма	Среды	pH через 24 часа	Растворимость (мг/мл)	Средняя растворимость (мг/мл)	XRPD-анализ остаточного твердого вещества
Форма А свободного основания	SGF	2,0	1,10	1,30	Форма А FB
		2,0	1,40		Форма А FB
	FeSSIF	5,0	0,12	0,12	Форма А FB
		5,0	0,11		Форма А FB
	FaSSIF	6,4	0,044	0,047	Форма А FB
		6,4	0,050		Форма А FB
Форма А соли с HCl	SGF	2,2	>10,4	>10,5	-
		2,2	>10,6		-
	FeSSIF	4,7	0,052	0,055	Форма С FB
		4,7	0,058		Форма С FB
	FaSSIF	2,8	0,75	0,74	-
		2,8	0,73		-
Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	SGF	1,7	>10,2	>10,5	-
		1,7	>10,7		-
	FeSSIF	4,4	0,24	0,23	Форма С FB
		4,4	0,22		Форма С FB
	FaSSIF	2,6	2,00	1,95	Слабокристаллический
		2,7	1,90		Слабокристаллический

Условное обозначение: - = не проводили

**Пример 16 – Скрининг полиморфных форм 6-(6-этинил-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединения IV-1)**

**[00688]** Соединение IV-1 (40 мг) обрабатывали аликвотой растворителя (200 мкл для 5 об., 400 мкл для 10 об., 800 мкл для 20 об.) и оставляли перемешиваться при 25°C в течение 5 минут. Через 5 минут полученные суспензии обрабатывали дополнительной аликвотой растворителя и снова ставили перемешиваться. Отбирали любые прозрачные растворы, образовавшиеся после перемешивания и дополнительных добавлений растворителя. Эту процедуру повторяли вплоть до достижения общего объема 40 об. (1,6 мл).

**[00689]** При достижении 40 об. любые оставшиеся суспензии нагревали до 50°C. Образцы, которые оставались в виде суспензий и при 50°C, помещали в камеру созревания (к.т./50°C) на 4 суток. Все растворы, образовавшиеся после добавления

растворителей, нагревали до 50°C, после чего охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и выдерживали при этой температуре в течение ночи.

**[00690]** После охлаждения любые растворы и разбавленные суспензии оставляли в открытом виде для испарения растворителя. После созревания суспензии фильтровали, и твердые вещества высушивали путем просасывания воздуха на фильтре. Все твердые вещества анализировали посредством XRPD с использованием металлического планшета.

**[00691]** Было установлено, что соединение IV-1 растворимо во всех, кроме трех, испытываемых растворителях, т.е. кроме гептана, ТВМЕ и воды. Исходя из результатов определений растворимости, для скрининга солей был выбран THF, поскольку Соединение IV-1 показало в нём наибольшую растворимость, и большинство растворов кислот готовили в THF.

**[00692]** После дальнейшей обработки суспензий и растворов во всех экспериментах получали твердые вещества. Из всех растворителей получали Форму А.

**Таблица 11** Результаты оценки растворимости и полиморфизма Соединения IV-1

Растворитель	Обработка	Внешний вид после обработки	Дополнительная обработка	XRPD
н-Гептан	Созревание	Суспензия	-	Форма А
Этилацетат	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
Изопропилацетат	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
2-Пропанол	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
МЕК	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
Ацетон	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
Этанол	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
ТВМЕ	Созревание	Суспензия	-	Форма А
Метанол	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
THF	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
Смесь 10% воды с MeCN	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А
Вода	Созревание	Суспензия	-	Форма А
Смесь 10% воды с IPA	Охлаждение	Прозрачный раствор	Упаривание	Форма А

Условное обозначение: - = не проводили



**Таблица 39.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А Соединения IV-1

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
8,8	15,5	22,0	30,1
10,0	30,1	22,9	19,2
11,4	7,7	24,0	7,1
11,7	25,6	24,5	27,4
12,7	21,4	24,8	31,2
14,1	27,5	25,8	14,2
14,4	90,9	26,1	9,4
15,2	100,0	26,6	10,5
16,5	16,7	27,0	19,6
16,9	14,7	27,7	9,2
17,6	6,7	28,4	25,1
18,2	9,5	29,0	24,3
18,7	8,4	29,5	8,0
20,2	63,9	29,9	7,5
21,0	12,1	30,7	18,8
21,6	6,4	23,0	15,1

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Пример 17 – Получение полиморфных форм солей 6-(6-этинил-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединения IV-1)**

**[00693]** Соединение IV-1 (520 мг) растворяли в THF (2,6 мл, 5 об.) при комнатной температуре. Полученный раствор API разливали в виалы объемом 4 мл (по 200 мкл, ~40 мг) и нагревали до 50°C.

**[00694]** К этим растворам API добавляли растворы кислот (1,1 экв., 92 мкл для раствора 1М, 184 мкл для раствора 0,5М). Образцы охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и оставляли при этой температуре на 1 сутки. Через 1 сутки при 5°C любые оставшиеся прозрачными растворы выдерживали в открытом виде для испарения растворителя при комнатной температуре. Суспензии, образовавшиеся при 5°C, фильтровали, отфильтрованные твердые вещества высушивали путем просасывания воздуха и помещали на металлический планшет.

**[00695]** После первичного XRPD-анализа твердые вещества, которые согласно XRPD оказались аморфными, суспендировали в TBME (500 мкл) и помещали в камеру созревания (к.т./50°C) на 6 суток. После упаривания растворов насухо, полученные смолы

обрабатывали ТВМЕ (500 мкл) и помещали в камеру созревания на 2 суток. После созревания в ТВМЕ полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на предметное стекло и после воздушной сушки полученные твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00696]** После XRPD-анализа образцы, признанные аморфными или соответствующими свободной форме, открывали для высушивания и после высыхания сухие образцы обрабатывали гептаном (500 мкл) и возвращали на созревание в течение 4 суток. После созревания в гептане полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на предметное стекло и высушивали на воздухе, после чего анализировали посредством XRPD.

**[00697]** После XRPD-анализа образцы, признанные аморфными, слабокристаллическими или соответствующими свободному основанию, открывали для высушивания, и после высыхания сухие образцы обрабатывали этилацетатом (500 мкл) и возвращали на созревание в течение 2 суток. После созревания в этилацетате полученные суспензии делили на аликвоты, наносили на плоский кремниевый держатель образцов XRPD-системы, и после воздушной сушки полученные твердые вещества анализировали посредством XRPD.

**[00698]** После добавления кислоты к раствору Соединения IV-1 образцы с неорганическими кислотами образовывали смолы, но образцы с органическими кислотами оставались в виде прозрачных растворов. После охлаждения до 5°C никаких дополнительных образцов с осадком не добавилось, но все образцы изменили окраску с желтой на оранжевую. Несколько образцов, которые при добавлении кислот дали осадки в виде смол, после охлаждения превращались в суспензии. Однако образцы, полученные из растворов HBr, серной и фосфорной кислот, оставались в виде смол после охлаждения, и их затем подвергали созреванию.

**[00699]** Анализ твердых веществ, выделенных из суспензий, показал, что кристаллические соли были получены из растворов HCl, п-толуолсульфоновой, метансульфоновой и бензолсульфоновой кислот. Все эти образцы подвергали дальнейшим исследованиям характеристик.

**[00700]** Растворы, оставшиеся прозрачными и после охлаждения, оставляли упариваться, но все они в итоге давали смолы. Все полученные смолы обрабатывали

ТВМЕ и направляли на созревание. В ходе созревания смолы превращались в суспензии, но XRPD-анализ показал, что большинство из них все еще оставались аморфными твердыми веществами или соответствовали свободному основанию. Образец, полученный из раствора серной кислоты, показал дифрактограмму слабокристаллического вещества. Однако после анализа посредством XRPD высокого разрешения было решено, что образец слишком слабо кристаллизован для дальнейших определений характеристик, и его направили на созревание с другими образцами.

[00701] Оставшиеся образцы подвергали дальнейшему созреванию сначала в гептане, а затем в этилацетате. Больше никаких других кристаллических солей в ходе данного скрининга получено не было. Образец, полученный из раствора серной кислоты, не показал увеличения кристалличности после дополнительного созревания.

**Таблица 40.** Результаты скрининга солей Соединения IV-1

Кислота, дающая противоион	Внешний вид после добавления кислоты	Внешний вид после охлаждения	Результат XRPD-анализа после охлаждения
Бромистоводородная кислота (HBr)	Смола	Смола	-
Хлористоводородная кислота (HCl)	Смола	Суспензия	Форма А соли с HCl
Серная кислота (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Смола	Смола	-
п-Толуолсульфоновая кислота (pTSA)	Смола	Суспензия	Форма А соли с pTSA
Метансульфоновая кислота (MSA)	Смола	Суспензия	Форма А соли с MSA
Бензолсульфоновая кислота (BSA)	Смола	Суспензия	Форма А соли с BSA
Малеиновая кислота (MEA)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-
Фосфорная кислота (PHOA)	Смола	Смола	-
Малоновая кислота (MLNA)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-
L-Винная кислота (TAR)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-
Фумаровая кислота (FUA)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-
Лимонная кислота (CA)	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	-

Условное обозначение: - = не проводили

**Таблица 41.** Результаты скрининга солей Соединения IV-1

Кислота, дающая противоион	Обработка 1	Результат XRPD-анализа после созревания в ТВМЕ	Результат XRPD-анализа после созревания в гептане	Результат XRPD-анализа после созревания в EtOAc
Бромистоводородная кислота (HBr)	Созревание	Аморфное	Аморфное	Аморфное
Серная кислота (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Созревание	Слабокристаллическая Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	Слабокристаллическая Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли	Слабокристаллическая Форма А сульфатной (SO <sub>4</sub> ) соли
Малеиновая кислота (MEA)	Упаривание	Аморфное	Аморфное	Аморфное
Фосфорная кислота (PHOA)	Созревание	Аморфное	Аморфное	Аморфное

Малоновая кислота (MLNA)	Упаривание	Аморфное	Аморфное	Аморфное
L-Винная кислота (TAR)	Упаривание	Аморфное	Форма А слабокристаллического FB	Аморфное
Фумаровая кислота (FUA)	Упаривание	Аморфное	Форма А FB	Фумаровая кислота
Лимонная кислота (CA)	Упаривание	Форма А FB	Аморфное	Аморфное

**Таблица 42.** Определение характеристик солей Соединения IV

Форма А соли с HCl	Форма А соли с pTSA	Форма А соли с MSA	Форма А соли с BSA
Сдвиги пиков из-за образования соли ~0,5 экв. THF	Сдвиги пиков из-за образования соли ~1,0 экв. п-толуолсульфоновой кислоты ~0,4 экв. THF	Сдвиги пиков из-за образования соли <b>Разложение API, наблюдаемое в диапазонах 2,0-2,8 ppm и 7,0-7,5 ppm</b> ~1,2 экв. метансульфоновой кислоты Следовый THF	Сдвиги пиков из-за образования соли ~1,0 экв. бензолсульфокислоты ~0,4 экв. THF
0,85 экв. хлорида	-	-	-
Потеря 10,1 масс. % в диапазоне 40 – 210°C	Потеря 3,2 масс. % в диапазоне 40 – 150°C (~0,3 экв. THF)	Потеря 3,2 масс. % в диапазоне 40 – 160°C	Потеря 5,0 масс. % в диапазоне 25 – 200°C
Широкий эндотерм с началом при 138,6°C (64 Дж/г) Большой экзотерм с началом при 186,8°C (170 Дж/г)	Большой экзотерм с началом при 223,3°C (110 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 29,1°C (9 Дж/г) Широкий эндотерм с началом при 88,8°C (3 Дж/г) Малый эндотерм с началом при 139,6°C (3 Дж/г) Большой экзотерм с началом при 154,2°C (53 Дж/г)	Широкий эндотерм с началом при 32,7°C (21 Дж/г) Малый эндотерм с началом при 121,7°C (2 Дж/г) Большой экзотерм с началом при 176,7°C (133 Дж/г)
Пониженная кристалличность – Форма А соли с HCl	Изменение формы – Форма В соли с pTSA	Потеря кристалличности - аморфная	Изменение формы – Форма В соли с BSA

Условное обозначение: - = не проводили

**[00702]** Хлоридная соль представляет собой моносоль с ~0,9 экв. хлорида, согласно ионной хроматографии (IC). Эта более низкая, чем ожидалось, стехиометрия указывает на то, что образец, возможно, содержит аморфную форму свободного основания, поскольку на XRPD-дифрактограмме соли с HCl не наблюдали пиков кристаллических форм свободного основания. Хлоридная соль показывает большую потерю массы порядка 10,1 масс. % на кривой TGA, что может быть связано с потерей остаточного THF (отмеченного в ходе <sup>1</sup>H ЯМР-анализа), диссоциацией соли и потерей противоиона или термической деградации. Потеря массы также сопровождается эндотермом и большим экзотермом на

кривой DSC. В отличие от свободной формы, на кривой DSC соли не имеется резкого эндотерма, указывающего на событие плавления. Хлоридная соль не показала изменений в форме после одной недели хранения при 40°C и 75% RH.

**[00703]** Тозилатная соль представляет собой моносоль с ~1,0 экв. п-толуолсульфоната согласно <sup>1</sup>H ЯМР-анализу. Тозилатная соль показала одно событие потери массы на кривой TGA порядка 3,2 масс. %, и эта потеря массы несколько меньше количества остаточного THF, видимого в результатах <sup>1</sup>H ЯМР-анализа этой соли. В отличие от хлоридной соли сульфатная соль не показывает какой-либо второй по величине потери массы, однако на кривой DSC все еще присутствует большой экзотерм. Эта соль также не показывает резкого эндотерма, отражающего событие плавления. Было установлено, что тозилатная соль изменяет форму после одной недели хранения при 40°C и 75% RH.

**[00704]** Мезилатная соль показывает термическое разложение согласно <sup>1</sup>H ЯМР-анализу, на что указывают изменения в спектре в диапазонах 2,0-2,8 ppm и 7,0-7,5 ppm, и помимо этого по данным <sup>1</sup>H ЯМР-анализа присутствуют ~1,2 экв. метансульфоната и следовые количества THF. Образец также показывает низкую кристалличность по сравнению с другими солями. Мезилатная соль показала одно событие потери массы на кривой TGA, составляющее порядка 3,2 масс. %, и эта потеря массы несколько больше количества остаточного THF, видимого в результатах <sup>1</sup>H ЯМР-анализа этой соли. В отличие от хлоридной соли мезилатная соль не показывает какой-либо второй по величине потери массы, однако на кривой DSC присутствуют всего три малых эндотерма и большой экзотерм. Эта соль также не показывает резкого эндотерма, отражающего событие плавления. Было установлено, что мезилатная соль теряет кристалличность после одной недели хранения при 40°C и 75% RH, образуя в результате аморфный материал.

**[00705]** Безилатная соль представляет собой моносоль с ~1,0 экв. бензолсульфоната согласно <sup>1</sup>H ЯМР-анализу. Безилатная соль показала одно событие потери массы на кривой TGA, составляющее порядка 5,0 масс. %, и эта потеря массы несколько больше количества остаточного THF, видимого в результатах <sup>1</sup>H ЯМР-анализа этой соли. В отличие от хлоридной соли безилатная соль не показывает какой-либо второй по величине потери массы, однако на кривой DSC все еще присутствуют два эндотерма и большой экзотерм. Эта соль также не показывает резкого эндотерма, отражающего событие

плавления. Было установлено, что безилатная соль изменяет форму после одной недели хранения при 40°C и 75% RH.

#### Дальнейший скрининг выбранных полиморфных форм

**[00706]** После анализа твердых веществ посредством XRPD тозилатная соль показала две различные полиморфные формы. Форму А соли с рTSA, т.е. полиморфную форму, выделенную в ходе скрининга солей из раствора в THF, получали из раствора в гептане (с дополнительными пиками), IPA, смеси 10% воды и MeCN и смеси 10% воды и IPA. Форму В соли с рTSA получали в восьми из 13 экспериментов из ряда растворителей, а именно из этилацетата, изопропилацетата, МЕК, ацетона, этанола, ТВМЕ, метанола и THF. Форму В соли с рTSA наблюдали ранее после хранения Формы А соли с рTSA при 40°C и 75% RH. Образцы, полученные после упаривания воды, давали аморфный материал.

**Таблица 12.** Результаты оценки полиморфизма соли Соединения IV с рTSA

Растворитель	Внешний вид в 10 об. при 50°C	Внешний вид после добавления рTSA кислоты	Внешний вид после охлаждения	XRPD
н-Гептан	Суспензия	Смола	Суспензия/смола	Форма А соли с рTSA + ep
Этилацетат	Суспензия	Смола	Суспензия/смола	Форма В соли с рTSA
Изопропилацетат	Суспензия	Смола	Суспензия/смола	Форма В соли с рTSA
2-Пропанол	Суспензия	Прозрачный раствор	Суспензия	Форма А соли с рTSA
МЕК	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Суспензия	Форма В соли с рTSA
Ацетон	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Суспензия	Форма В соли с рTSA
Этанол	Суспензия	Прозрачный раствор	Суспензия	Форма В соли с рTSA
ТВМЕ	Суспензия	Смола	Суспензия/смола	Форма В соли с рTSA
Метанол	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Форма В соли с рTSA
THF	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Суспензия	Форма В соли с рTSA
Смесь 10% воды с MeCN	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Форма А соли с рTSA
Вода	Суспензия	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Аморфное
Смесь 10% воды с IPA	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Суспензия	Форма А соли с рTSA

Условные обозначения: - = не проводили, ep – дополнительные пики (extra peaks)

**Таблица 44.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А соли Соединения IV с HCl

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
8,7	87,0	21,3	22,4
9,7	22,0	21,7	90,6
12,2	11,4	23,2	19,1
12,5	51,3	23,7	100,0
12,7	77,1	24,7	19,8
13,4	43,6	25,0	62,0
13,8	35,7	25,5	45,2
14,0	94,6	25,9	29,8
14,5	9,2	26,3	37,2
16,3	28,4	26,8	30,3
17,4	19,9	27,2	34,7
17,8	53,7	27,3	51,2
18,5	91,3	27,6	33,6
18,9	15,4	28,2	29,8
19,2	85,1	28,5	21,8
19,5	19,2	28,8	20,7
20,4	49,6	29,3	78,8
20,7	18,4	29,7	14,3
21,0	40,9	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 45.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А соли Соединения IV с pTSA

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
5,6	100,0	20,1	6,7
9,4	10,0	20,7	9,9
11,3	31,7	20,9	5,6
12,0	6,6	21,3	21,0
12,4	8,4	21,5	20,7
12,9	5,8	21,8	7,6
14,0	11,2	22,7	12,3
15,3	9,4	23,4	10,3
15,8	4,2	24,6	12,8
16,1	22,3	25,2	11,1
16,4	26,7	25,4	12,2
16,9	64,5	25,5	10,4
17,6	4,1	26,1	9,6
17,8	4,4	26,6	12,3
18,3	14,3	27,4	11,5
18,8	6,1	27,8	11,2
19,2	27,5	28,4	39,0
19,6	12,8	29,2	8,6

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 13.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы В соли Соединения IV с рTSA

Угол 2 $\Theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\Theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
5,6	100,0	22,4	11,0
9,4	17,7	22,6	12,8
9,8	16,7	23,0	14,4
11,3	33,5	23,4	23,1
12,0	10,1	24,6	15,2
12,5	19,5	24,8	11,7
12,9	7,5	25,3	18,5
14,0	10,6	25,5	22,7
15,3	13,2	25,9	12,5
15,6	8,8	26,4	16,3
16,6	85,2	27,2	9,6
16,9	44,5	27,7	14,2
17,7	9,8	28,0	20,5
18,3	11,9	28,4	30,5
18,9	20,7	28,6	14,4
19,5	40,4	29,1	12,8
20,6	17,5	30,8	11,0
21,3	34,0	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Таблица 47.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме Формы А соли Соединения IV с метансульфоновой кислотой

Угол 2 $\Theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\Theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
3,8	100,0	16,7	16,4
6,1	27,7	17,6	17,1
7,5	32,1	19,4	42,4
7,8	42,1	20,0	35,0
9,5	20,4	20,6	30,2
11,3	29,8	23,0	24,6
13,0	12,1	24,1	50,5
14,4	22,0	24,7	25,9
15,1	13,8	26,2	18,7
15,5	14,8	28,4	18,8
16,3	20,9	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .



**Таблица 14.** Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме **Формы А** соли **Соединения IV** с бензолсульфоновой кислотой

Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ (°) <sup>1</sup>	Интенсивность (%)
6,4	79,3	18,1	85,4
8,9	55,3	19,5	24,0
10,3	25,2	21,0	55,0
10,6	23,2	21,4	49,5
12,9	100,0	23,1	52,6
14,1	24,8	24,4	70,2
14,7	20,6	26,0	74,5
15,5	53,1	26,5	36,2
16,1	16,8	27,6	25,1
16,8	18,9	-	-

<sup>1</sup> В этой и всех последующих таблицах, значения положений по 2 $\theta$  представлены с точностью в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

**Пример 18 – Определения растворимости 6-(6-этинил-2,4-диметилпиридин-3-ил)-5-(3-фтор-4-((4-метилпиримидин-2-ил)окси)фенил)-4,7-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Соединения IV-1)**

[00707] Форму А соли с HCl успешно масштабировали (получили в увеличенном количестве) для анализа на растворимость. Тозилатная соль показала такую же XRPD-дифрактограмму, что и у образца после хранения при 40°C и 75% RH в ходе скрининга солей, т.е. представляла собой Форму В соли с рTSA. Тозилатная соль, по-видимому, также содержит небольшое количество избыточной п-толуолсульфоновой кислоты.

[00708] Результаты определений растворимости вкратце представлены в

[00709] Таблица . Все образцы показывают самую высокую растворимость в SGF, свободная форма показала самую низкую растворимость в FaSSIF, тогда как соли показали самую низкую растворимость в FeSSIF. Обе соли соединения показывают повышенную растворимость по сравнению со свободной формой во всех средах. Хлоридная соль, по-видимому, является более растворимой во всех средах, чем тозилатная соль.

[00710] Хлоридная соль полностью растворялась в SGF, поэтому для обозначения их растворимости указываются значения с добавлением знака «более чем». Это также означает, что у этих образцов не оставалось остаточных твердых веществ для анализа. Анализ остающихся в ходе растворения остаточных твердых веществ показал, что Форма А свободного основания оставалась неизменной во всех средах. Хлоридная соль

трансформировалась в Форму А свободного основания в средах FeSSIF и FaSSIF.

Тозилатная соль оставалась неизменной в SGF и FaSSIF, но в FeSSIF была слишком слабокристаллической для дальнейших исследований.

**Таблица 49.** Результаты определений растворимости Соединения IV-1 и его хлоридной и сульфатной солей

Форма	Среды	pH через 24 часа	Растворимость (мг/мл)	Средняя растворимость (мг/мл)	XRPD-анализ остаточного твердого вещества
Форма А свободного основания	SGF	2,3	4,20	4,30	Форма А FB
		2,3	4,40		Форма А FB
	FeSSIF	5,0	0,47	0,49	Форма А FB
		5,0	0,52		Форма А FB
	FaSSIF	6,5	0,061	0,061	Форма А FB
		6,5	0,061		Форма А FB
Форма А соли с HCl	SGF	2,2	>10,7	>10,9	-
		2,2	>11,0		-
	FeSSIF	4,8	1,60	1,70	Форма А FB
		4,8	1,70		Форма А FB
	FaSSIF	3,1	1,80	2,1	Форма А FB
		3,1	2,30		Форма А FB
Форма В соли с рTSA	SGF	1,9	4,20	4,3	Форма В соли с рTSA
		1,9	4,30		Форма В соли с рTSA
	FeSSIF	4,8	1,10	1,01	Слабокристаллический
		4,8	0,92		Слабокристаллический
	FaSSIF	3,7	1,60	1,5	Форма В соли с рTSA
		3,7	1,40		Форма В соли с рTSA

Условное обозначение: - = не проводили

**[00711]** Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, включая перечисленные ниже, тем самым полностью включены в настоящее описание посредством ссылки для всех целей, как если бы каждая отдельная публикация или патент была особо и по отдельности включена в него посредством ссылки. В случае противоречий определяющими будут положения, изложенные в настоящей заявке, включая любые содержащиеся в ней определения.

**Пример 19. Впервые проводимое с участием людей исследование Соединения I-1 на пациентах с внутриспеченочной холангиокарциномой (ИСС) и другими распространёнными солидными опухолями**

1. Цели исследования

Первичные цели

- Определить MTD и RP2D Соединения I-1
- Определить безопасность и переносимость Соединения I-1

Вторичные цели

- Оценить статус FGFR2 в крови и опухолевой ткани путем секвенирования нуклеиновых кислот следующего поколения
- Определить PK профиль Соединения I-1 и/или его метаболитов
- Оценить фармакодинамику Соединения I-1 путем мониторинга маркеров крови (например, СА 19-9, СЕА, FGF23)
- Охарактеризовать предварительную противоопухолевую активность Соединения I-1 согласно RECIST 1.1

Научно-исследовательские цели

- Установить взаимосвязь между генотипом FGFR2 и ответом
- Изучить другие показатели прогрессирования заболевания, включая выживаемость без признаков прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS)
- Выявить потенциальные новые биомаркеры в крови и опухолевой ткани (например, дезоксирибонуклеиновую кислоту [DNA], рибонуклеиновую кислоту [RNA] и/или белковые маркеры), свидетельствующие о фармакодинамической активности, противоопухолевой активности, резистентности и/или токсичности
- Оценить изменения качества жизни (QoL) у пациентов с ИСС и другими распространёнными солидными опухолями (Часть 2)

2. План клинического исследования

[00712] Это впервые проводимое с участием людей (ФИИ) открытое исследование Фазы 1 по оценке безопасности, переносимости, ФК, фармакодинамики и предварительной противоопухолевой активности Соединения I-1 как мощного и

высокоселективного ингибитора FGFR2 у пациентов с ICC и другими распространенными солидными опухолями. Исследование состоит из 2 частей - исследование с эскалацией дозы (Часть 1) и исследование по применению установленной в Части 1 максимальной переносимой дозы в расширенной популяции (Часть 2). Обе части будут включать пациентов, у которых есть заболевание, не поддающееся лечению посредством стандартной терапии, заболевание, не адекватно отвечавшее на стандартную терапию, заболевание, для которого стандартная или лечебная терапия не существует, или имеющаяся стандартная терапия будет заведомо непереносимой или уже была отклонена.

**[00713]** Для определения MTD/RP2D Соединения I-1 в Части 1 с эскалацией дозы используется методика конструирования оптимального интервала Байеса (BOIN). Эскалация дозы будет проводиться в когортах из 3-6 (1-3 для первых 3 уровней дозы) пациентов до тех пор, пока 12 пациентов не получат лечение и не будут пригодны для оценки дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности (DLT) при одном уровне дозы, после чего можно будет определять MTD или RP2D. Общее количество пациентов, подлежащих включению в часть исследования по эскалацию дозы, может варьироваться в зависимости от профиля токсичности Соединения I-1 и количества уровней дозы, опробованных до достижения MTD.

**[00714]** В Часть 2 будут включены пациенты с прогрессирующими неоперабельными солидными опухолями и изменением в FGFR2. Пациенты получают лечение Соединением I-1 в дозах MTD/RP2D, определенных в Части 1, и должны иметь поддающееся измерению или оценке заболевание согласно RECIST v1.1.

### 3. Исследуемый лекарственный препарат

**[00715]** Соединение I-1 представляет собой пероральный селективный ингибитор FGFR2. Лекарственный продукт (DP) получают путем смешивания лекарственного субстанции (Соединения I-1) с вспомогательными веществами фармацевтического класса, после чего производят наполнение полученной смесью капсул. Материал для клинического исследования Соединения I-1 будет поставляться в виде капсул по 10 мг, 50 мг и 100 мг, расфасованных по 30 штук во флаконы из полиэтилена высокой плотности (HDPE). Капсулы будут вводить перорально два раза в день.

#### 4. Количество участников

**[00716]** В это исследование будут включены приблизительно 125 пациентов, включая:

- приблизительно 50 пациентов в Части 1
- приблизительно 75 пациентов в Части 2

**[00717]** Общее количество участников, подлежащих включению в Часть 1, зависит от наблюдаемого профиля безопасности, который будет определять количество пациентов в когорте с одной величиной дозы, а также количество когорт, требуемых для определения МТD (максимальной переносимой дозы) и RP2D (рекомендуемой для Фазы 2 дозы).

#### 5. Исследуемая популяция

**[00718]** Основные критерии включения:

1. Пациент желает и способен дать письменное информированное согласие на проведение исследования до проведения любых связанных с исследованием процедур.
2. Пациент имеет возраст  $\geq 18$  лет.
3. Пациент должен иметь заболевание, не поддающееся лечению посредством стандартной терапии, заболевание, не адекватно отвечавшее на стандартную терапию, заболевание, для которого стандартная или лечебная терапия не существует, или для данного пациента стандартная терапия будет заведомо непереносимой или уже была отклонена.
4. Пациент должен иметь поддающееся измерению или оценке заболевание в соответствии с RECIST 1.1.
5. Пациент имеет показатель общего состояния (PS) по шкале ECOG (Восточной объединенной онкологической группы) как «0-Disease» и статус «FGFR2».
6. У пациента зарегистрировано изменение FGFR2 в крови и/или опухоли согласно местной оценке, определенное из следующего:
  - Слияния FGFR2 включают геномные транслокации, которые, как ожидается, создадут онкогенный гибридный белок слияния FGFR2, обнаруженный с помощью ДНК- или РНК-секвенирования или расщепления по методике FISH.

- FGFR2-амплификации включают амплифицированный локус FGFR2 с числом копий  $\geq 8$  [например, кратность амплификации FGFR2  $\geq 4$  для секвенирования следующего поколения (NGS) или соотношение зонда и эталона FGFR2  $\geq 4$  для флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)] в опухолевой ткани. Для циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) предельная амплификация не определена.
- Мутации FGFR2 должны включать одну или более из следующих первичных онкогенных мутаций FGFR2 или приобретенных мутаций резистентности FGFR2: H167\_N173del, S252X, P253X, Y375X, C382X, M537X, N549X, V564X, E565X, L617X, K641X, K659X и R664X (нумерация на основе мезенхимальной изоформы IIIС; X представляет собой любое изменение аминокислот). Могут быть учтены и другие потенциально онкогенные и/или резистентные мутации FGFR2, но они должны быть одобрены Спонсором до включения в исследование.
- Для Части 1 могут быть учтены и другие потенциальные FGFR2-зависимые типы опухолей (см. ниже).

#### Часть 1:

7. У пациента имеется гистологически или цитологически подтвержденный диагноз неоперабельной ICC или другой распространенной неоперабельной солидной опухоли.
8. У пациента документально подтверждены изменения генома FGFR2 (слияние, амплификация или мутация) в крови и/или опухолевой ткани согласно местной оценке. Пациенты с другими потенциальными онкогенными изменениями FGFR2 (например, сверхэкспрессией белка FGFR2 или мРНК) и другими типами опухолей могут быть пригодны для участия в исследовании по эскалации дозы (Части 1 данного исследования) после консультации со Спонсором.
9. Пациент соглашается предоставить архивированную опухолевую ткань (при её наличии) или готов пройти предварительную биопсию опухоли (если это считается безопасным и целесообразным с медицинской точки зрения) для оценки статуса FGFR2. Если у пациента нет доступной архивированной опухолевой ткани или опухоли, поддающейся опухолевой биопсии, он/она может иметь право на участие в исследовании после консультации со Спонсором.

Часть 2:

- 10.** Пациент будет зарегистрирован в зависимости от типа опухоли и статуса предшествующей терапии:
- a. Группа 1: пациент имеет подтвержденный диагноз неоперабельного ICC со слиянием FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли), и он ранее получал лечение pan-FGFR ингибитором (например, пемигатинибом, эрдафитинибом, инфигратинибом, TAS-120).
  - b. Группа 1: пациент имеет подтвержденный диагноз неоперабельного ICC со слиянием FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли), и он ранее НЕ получал лечение pan-FGFR ингибитором (например, пемигатинибом, эрдафитинибом, инфигратинибом, TAS-120).
  - c. Группа 1: у пациента имеется распространенная неоперабельная солидная опухоль со слиянием FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли), отличная от ICC.
  - d. Группа 1: у пациента имеется распространенная неоперабельная солидная опухоль с амплификацией FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли).
  - e. Группа 1: у пациента имеется распространенная неоперабельная солидная опухоль с онкогенной мутацией FGFR2 (согласно местной оценке по анализу крови и/или опухоли).
- 11.** Пациент предоставил опухолевую ткань (архивированную или недавно полученную биопсию) до начала лечения в рамках данного исследования для определения статуса FGFR2.

**[00719]** Основные критерии исключения:

- 1. Рак пациента связан с изменением известного первичного драйвера, отличного от FGFR2, то есть поддается одобренной таргетной терапии, например, EGFR, ALK, ROS, RET, PI3K, HER2, BRAF.
- 2. Пациент имеет в анамнезе или протекающее в настоящее время клинически значимое заболевание роговицы или сетчатки.
- 3. У пациента в течение 14 дней до введения первой дозы Соединения I-1 наблюдалось любое из следующего:

- g.** Количество тромбоцитов  $<75 \times 10^9/\text{л}$
  - h.** Абсолютное содержание нейтрофилов (ANC)  $<1 \times 10^9/\text{л}$
  - i.** Гемоглобин  $<8 \text{ г/дл}$  (трансфузию эритроцитов и введение эритропоэтина можно использовать для достижения уровня  $8 \text{ г/дл}$ , но их следует назначать по меньшей мере за 2 недели до введения первой дозы Соединения I-1)
  - j.** Аспаратаминотрансфераза (AST) или аланинаминотрансфераза (ALT)  $>3$ -кратной верхней границы нормы (ULN) при отсутствии метастазов в печени и  $>5$ -кратной ULN при наличии метастазов в печени.
  - k.** Общий билирубин  $>1,5$ -кратной ULN,  $>3$ -кратной ULN с прямым билирубином и  $>1,5$ -кратной ULN в присутствии болезни Жильбера
  - l.** Расчетный (по формуле Кокрофта-Голта) или измеренный клиренс креатинина  $<50 \text{ мл/мин}$
- 4.** У пациента имеется известный активный вирус иммунодефицита человека (HIV) или активный вирус гепатита В (HBV) и/или вирус гепатита С (HCV). Тестирование не требуется.
  - 5.** У пациента имеется QTcF  $>480 \text{ мс}$ . Пациент имеет в анамнезе синдром удлиненного интервала QT или двунаправленную желудочковую тахикардию (Torsades de pointes). У пациента в семейном анамнезе имеется синдром удлиненного интервала QT.
  - 6.** Пациент имеет клинически значимые неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания, включая застойную сердечную недостаточность III или IV степени согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию в течение предыдущих шести месяцев, неконтролируемой гипертензии (3 степени или выше) или клинически значимой неконтролируемой аритмии, включая брадиаритмию, которые могут вызывать удлинение интервала QT (например, блокаду сердца второй степени или блокаду сердца третьей степени Типа II).
  - 7.** У пациента есть метастазы в центральной нервной системе (CNS) или первичную опухоль CNS, связанные с прогрессирующими неврологическими симптомами или требующих увеличения доз кортикостероидов для контроля заболевания центральной нервной системы. Если пациенту требуются кортикостероиды для



- лечения заболевания центральной нервной системы, и их доза была стабильной в течение 2 недель, предшествующих Дню 1 Цикла 1 (C1D1). Пациенты со стабильными или бессимптомными метастазами в CNS или первичной CNS могут быть пригодны для участия в исследовании после консультации со Спонсором.
8. Пациент получал системную противоопухолевую терапию или лучевую терапию в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения до введения первой дозы Соединения I-1. Прием Соединения I-1 может быть начат в течение 5 дней после 5 периодов полувыведения предшествующей терапии, если исследователь считает его безопасным и отвечающим высшим интересам пациента – это должно быть одобрено Спонсором до введения дозы.
  9. Пациент получал местную печеночную терапию (например, TACE или Y90) в течение 4 недель до C1D1.
  10. Пациент получал поддержку фактором роста нейтрофилов в течение 14 дней после приема первой дозы Соединения I-1.
  11. Пациенту требуется лечение запрещенным лекарственным средством или растительным лекарственным средством, которое не может быть прекращено, по меньшей мере, за 2 недели до начала введения Соединения I-1.
  12. Пациент подвергся серьёзной хирургической процедуре в течение 14 дней после введения первой дозы Соединения I-1 (такие процедуры, как установка центрального венозного катетера, пункционная биопсия опухоли и установка питательного зонда, не считаются серьёзными хирургическими процедурами). Исследовательские центры должны обсуждать вопросы о других незначительных операциях со Спонсором.
  13. Пациент имеет в анамнезе другое первичное злокачественное новообразование, которое было диагностировано или потребовало терапии в течение последнего года. Следующие предшествующие злокачественные новообразования не являются исключаемыми: полностью резецированный базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, радикально излеченный локализованный рак предстательной железы, радикально излеченный локализованный рак щитовидной железы и полностью резецированная карцинома *in situ* любого участка тела.

14. Пациент не желает или не может выполнять плановые визиты, график введения препарата, лабораторные испытания или другие процедуры исследования и соблюдать ограничения, предусмотренные исследованиями.
15. Женщины, которые не желают, если не находятся в постменопаузе или не являются хирургически стерилизованными, воздерживаться от полового акта или использовать высокоэффективную контрацепцию в период приема Соединения I-1 и в течение по меньшей мере 30 дней после приема последней дозы Соединения I-1. Мужчины, которые не желают, если не являются хирургически стерилизованными, воздерживаться от полового акта или использовать высокоэффективную контрацепцию в период приема Соединения I-1 и в течение по меньшей мере 90 дней после приема последней дозы Соединения I-1.
16. Беременные женщины с документальным подтверждением беременности с помощью анализа сыворотки крови на бета человеческий хорионический гонадотропин ( $\beta$ -hCG), сделанного в течение 7 суток до приема первой дозы Соединения I-1. Женщины, имеющие значения  $\beta$ -hCG, попадающие в диапазон беременности, но не являющиеся беременными (ложноположительные), могут быть включены в исследования с письменного согласия Спонсора после полного исключения вероятности беременности. Женщинам, не способным к деторождению (в постменопаузе более 1 года, с двусторонней перевязкой маточных труб, двусторонней овариэктомией, гистерэктомией) анализ сыворотки крови на  $\beta$ -hCG не требуется.
17. Если пациент - женщина, кормящая грудью.
18. Пациент имеет предшествующее или протекающее в настоящее время клинически значимое заболевание, медицинское состояние, хирургический анамнез, физические данные или лабораторные отклонения, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на безопасность пациента, изменить абсорбцию, распределение, метаболизм или экскрецию Соединения I-1 или ухудшить оценку результатов исследования.

## 6. Критерии оценки

### Первичные

- MTD и RP2D

- Общий профиль безопасности Соединения I-1, оцененный по типу, частоте, тяжести, времени наступления и взаимосвязанности с Соединением I-1 любых нежелательных явлений (AE), серьезных AE (SAE), изменениям основных показателей жизнедеятельности, электрокардиограмме (ECG) и результатам лабораторных испытаний на безопасность. Все AE и SAE будут собраны и квалифицированы в соответствии с CTCAE, Версия 5.0

#### Вторичные

- Генотип FGFR2 в крови и опухолевой ткани
- ФК параметры Соединения I-1, включая, но не ограничиваясь ими, максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>), время до достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>), площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), конечный период полувыведения (T<sub>1/2</sub>), клиренс (CL) и другие соответствующие параметры
- Фармакодинамические параметры: включая, но не ограничиваясь ими, маркеры крови (например, СА 19-9, СЕА, FGF23)
- Общая частота ответа (ORR), длительность ответа (DOR) и частота контроля заболевания (DCR) согласно RECIST 1.1

#### Научно-исследовательские

- Взаимозависимость между генотипом FGFR2 и ответом
- Уровни других диагностических биомаркеров и их потенциальная связь с клиническим процессом
- Другие показатели прогрессирования заболевания, включая медианную, 6-месячную и 9-месячную PFS-выживаемость и медианную, 6-месячную и 12-месячную OS-выживаемость
- Изменения в результатах лечения по оценке пациентов, согласно анкете Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30) для пациентов с ICC и другими прогрессирующими солидными опухолями

#### 7. Статистические методики

**[00720]** В Части 1 настоящего исследования, в которой определяли эффект нарастания (эскалации) дозы, будет применяться методика конструирования

оптимального интервала Байеса (BOIN). MTD будет определена на основании величин DLT Цикла 1 с использованием изотонической регрессии по всем уровням дозы. Объём выборки для Части 1 будет зависеть от фактических уровней дозы и количества наблюдаемых величин DLT.

**[00721]** В Части 2 по расширению когорты принимающих выбранную дозу объём выборки, как предполагается, составит в целом 75 пациентов из 5 групп (n=15 для каждой группы) согласно статусу FGFR2. Никакие формальные соображения относительно объёма выборки применяться не будут. При объёме выборки 15 пациентов на группу полуширина 95%-ного доверительного интервала (CI) для ORR будет составлять максимум 25%. Например, если бы наблюдались 7 ответов из 15, это соответствовало бы ORR 47% и 95%-ному CI (25%, 70%).

**[00722]** Описательная статистика в зависимости от обстоятельств будет предоставлена для отдельных демографических данных, данных по безопасности, ФК, фармакодинамике, визуализации и биомаркерам. Описательная статистика в отношении непрерывных данных будет включать средние значения, медианные значения, стандартные отклонения и диапазоны, в то время как категориальные данные будут обобщены с использованием подсчетов частоты и процентных показателей, включая 95%-ные доверительные интервалы (CI). Анализы эффективности включают ORR, DOR, DCR, PFS и OS согласно RECIST v1.1.

### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

**[00723]** Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, включая перечисленные ниже, тем самым полностью включены в настоящее описание посредством ссылки для всех целей, как если бы каждая отдельная публикация или патент была особо и по отдельности включена в него посредством ссылки. В случае противоречий определяющими будут положения, изложенные в настоящей заявке, включая любые содержащиеся в ней определения.

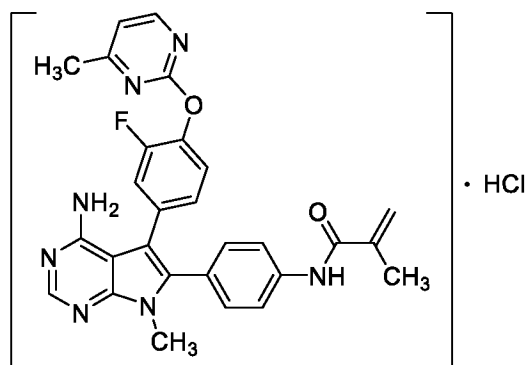
### **ЭКВИВАЛЕНТЫ**

**[00724]** Хотя обсуждались конкретные варианты реализации настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным и не носит

ограничительного характера. Для специалистов в данной области техники после рассмотрения настоящего описания станут очевидными и многие другие вариации настоящего изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен быть определен со ссылкой на формулу изобретения, вместе с ее полным объемом эквивалентов и описанием, вместе со всеми подобными вариациями. Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакций и т.п., используемые в настоящем описании и формуле изобретения, во всех случаях следует понимать так, как будто они предваряются термином «примерно». Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, приведенные в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, имеют приблизительные значения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые требуется получить посредством настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

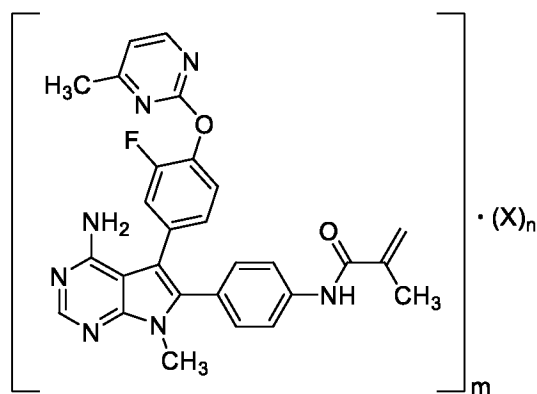
1. Соединение в твердой форме, причем указанное соединение представляет собой соединение Формулы I-1:



или его сольват.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение является аморфным.
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанная твердая форма является кристаллической.
4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму А.
5. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму В.
6. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму С.
7. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму D.
8. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму Е.
9. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму F.
10. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму G.

11. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму Н.
12. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму I.
13. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму J.
14. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что указанная твердая форма представляет собой Форму К.
15. Соединение Формулы (I)



(I)

или его сольват,

где

m равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9,

n равен 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 или 3, и

X выбран из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты,

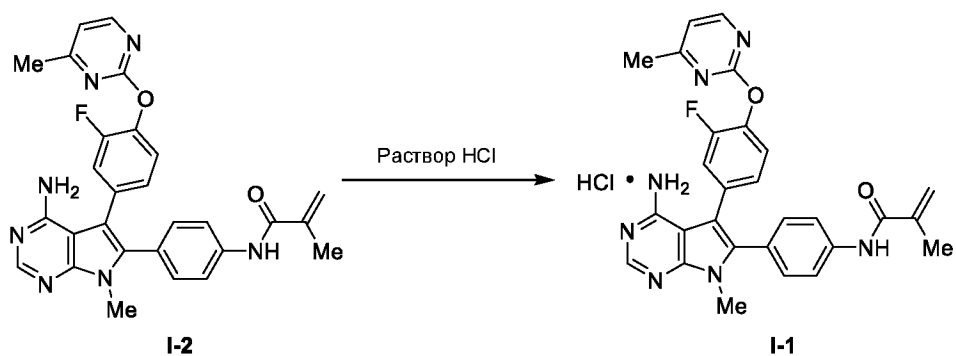
бромистоводородной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты или малеиновой кислоты.

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из Соединения I-2, Соединения I-3, Соединения I-4, Соединения I-5, Соединения I-6, Соединения I-7 и Соединения I-8.
17. Соединение по п. 15 или п. 16, отличающееся тем, что указанное соединение находится в твердой форме.

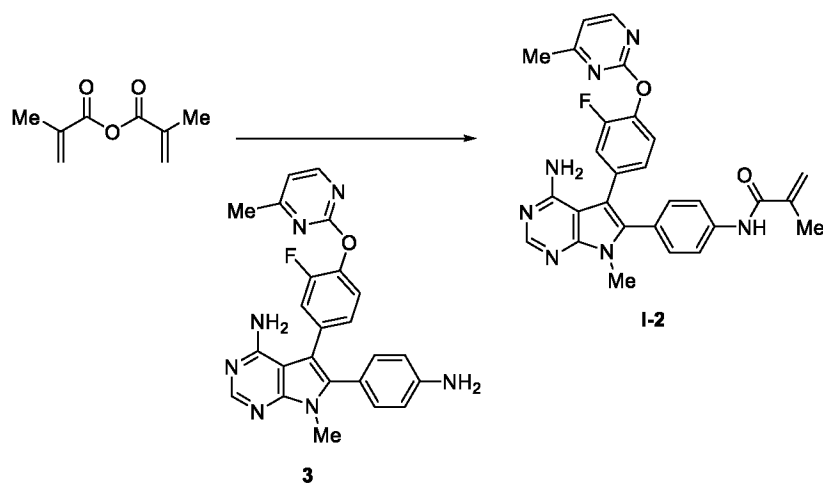
18. Соединение по п. 15 или п. 16, отличающееся тем, что указанное соединение является аморфным.
19. Соединение по п. 15 или п. 16, отличающееся тем, что указанное соединение является кристаллическим.
20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-19 и фармацевтически приемлемый носитель.
21. Способ ингибирования активности FGFR2 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-19 или фармацевтической композиции по п. 20.
22. Способ по п. 21, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества антитела, конъюгата антитела с лекарственным средством, иммуномодулятора или ингибитора гистондеацетилазы.
23. Способ по п. 21 или п. 22, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.
24. Способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-19 или фармацевтической композиции по п. 20.
25. Способ по п. 24, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества антитела, конъюгата антитела с лекарственным средством, иммуномодулятора или ингибитора гистондеацетилазы.
26. Способ по п. 24 или п. 25, отличающийся тем, что указанное заболевание выбрано из внутрипеченочной холангиокарциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака молочной железы, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы легкого, рака щитовидной железы, рака желудка, рака яичников, рака прямой кишки, карциномы эндометрия, немелкоклеточного рака легкого и рака уротелия.
27. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-19.
28. Набор по п. 27, дополнительно содержащий письменные инструкции, описывающие приготовление фармацевтической композиции, подходящей для введения пациенту, из указанной твердой формы или соединения.



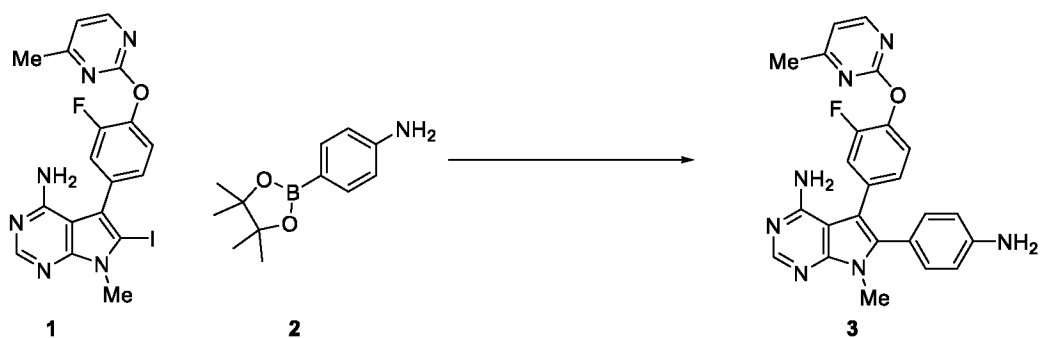
29. Набор по п. 28, дополнительно содержащий письменные инструкции, описывающие процедуру введения полученной композиции пациенту.
30. Набор по п. 27, дополнительно содержащий фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
31. Способ получения кристаллической формы по п. 3, включающий: а) приготовление раствора Соединения I-1 в растворителе, содержащем по меньшей мере один из EtOH, ACN, MEK, EtOAc, IPA, THF, MtBE, толуола, 1,4 диоксана и воды, б) нагревание указанного раствора для полного растворения Соединения I-1, в) регулирование температуры таким образом, чтобы из раствора осаждалось твердое вещество, и г) выделение кристаллической формы Соединения I-1.
32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой EtOH.
33. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель содержит ACN.
34. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель содержит EtOAc.
35. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель содержит IPA.
36. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель содержит THF.
37. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель содержит MtBE.
38. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель содержит толуол.
39. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель содержит 1,4-диоксан.
40. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный растворитель содержит смесь EtOH и воды (9:1 об./об.).
41. Способ по п. 31, отличающийся тем, что нагревание раствора включает нагревание раствора до примерно 50°C.
42. Способ по п. 31, отличающийся тем, что регулирование температуры включает охлаждение раствора до примерно 5°C.
43. Способ получения соединения Формулы I-1, включающий стадию подкисления соединения Формулы I-2 HCl с получением тем самым соединения Формулы I-1:



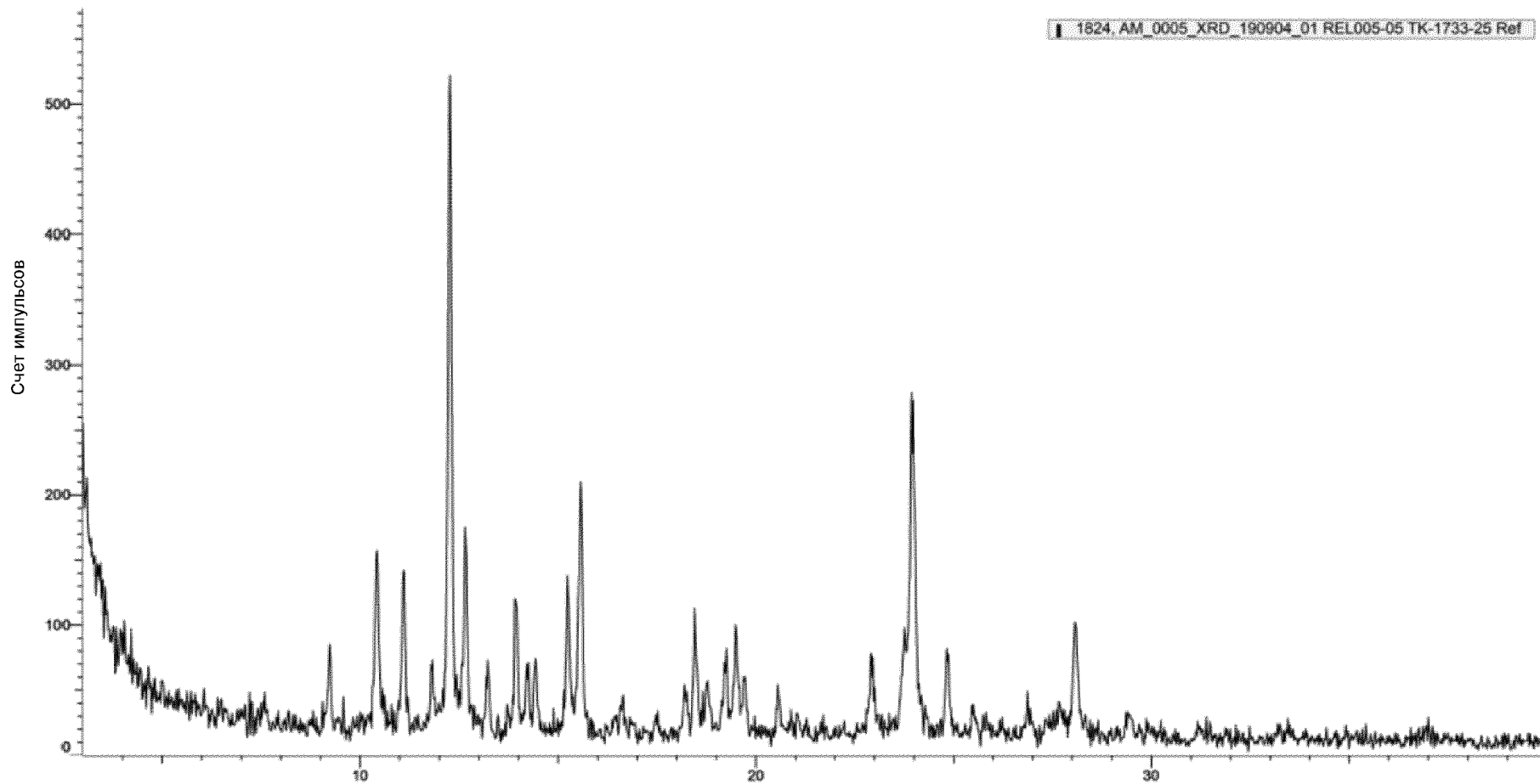
44. Способ по п. 43, дополнительно включающий стадию взаимодействия метакрилового ангидрида с соединением Формулы 3 с получением тем самым соединения Формулы I-2:



45. Способ по п. 43 или п. 44, дополнительно включающий стадию сочетания соединения Формулы 1 с соединением Формулы 2 с получением тем самым соединения Формулы 3:

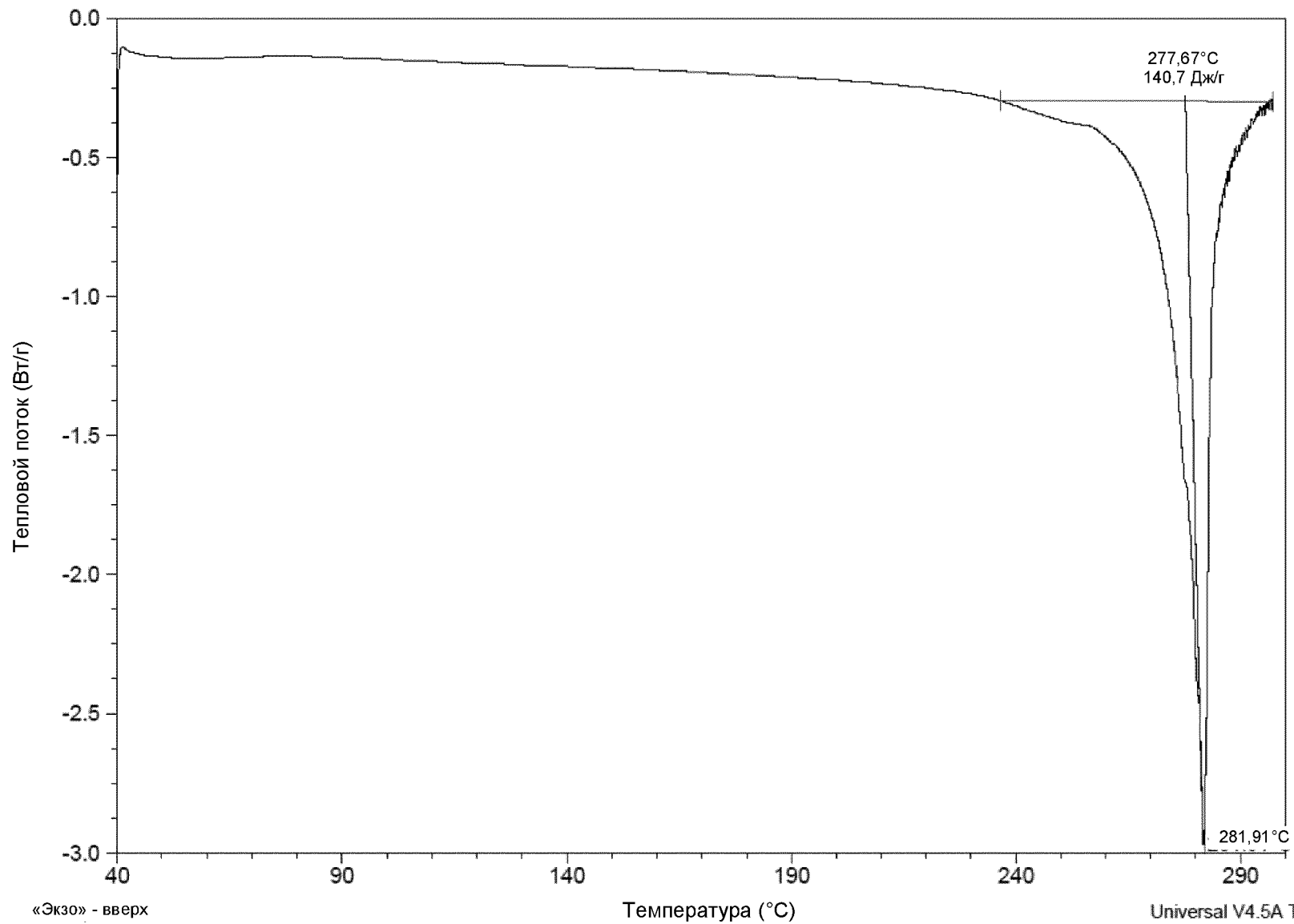


1824\_AM\_0005\_XRD\_190904\_01 REL005-05 TK-1733-25 Ref

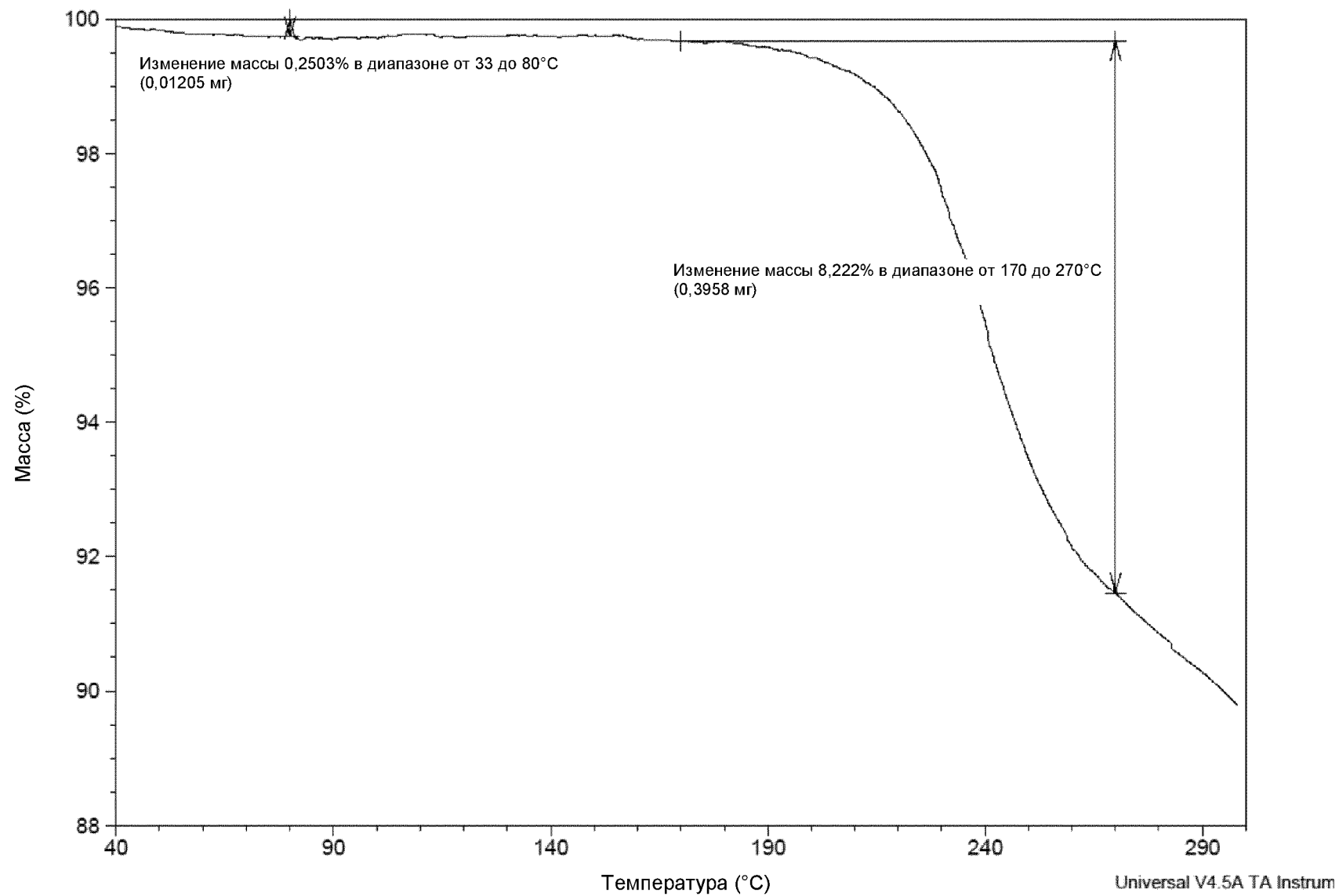


$2\theta$  (в режиме согласованных  $2\theta/\theta$ ),  $\lambda L = 1,54060$

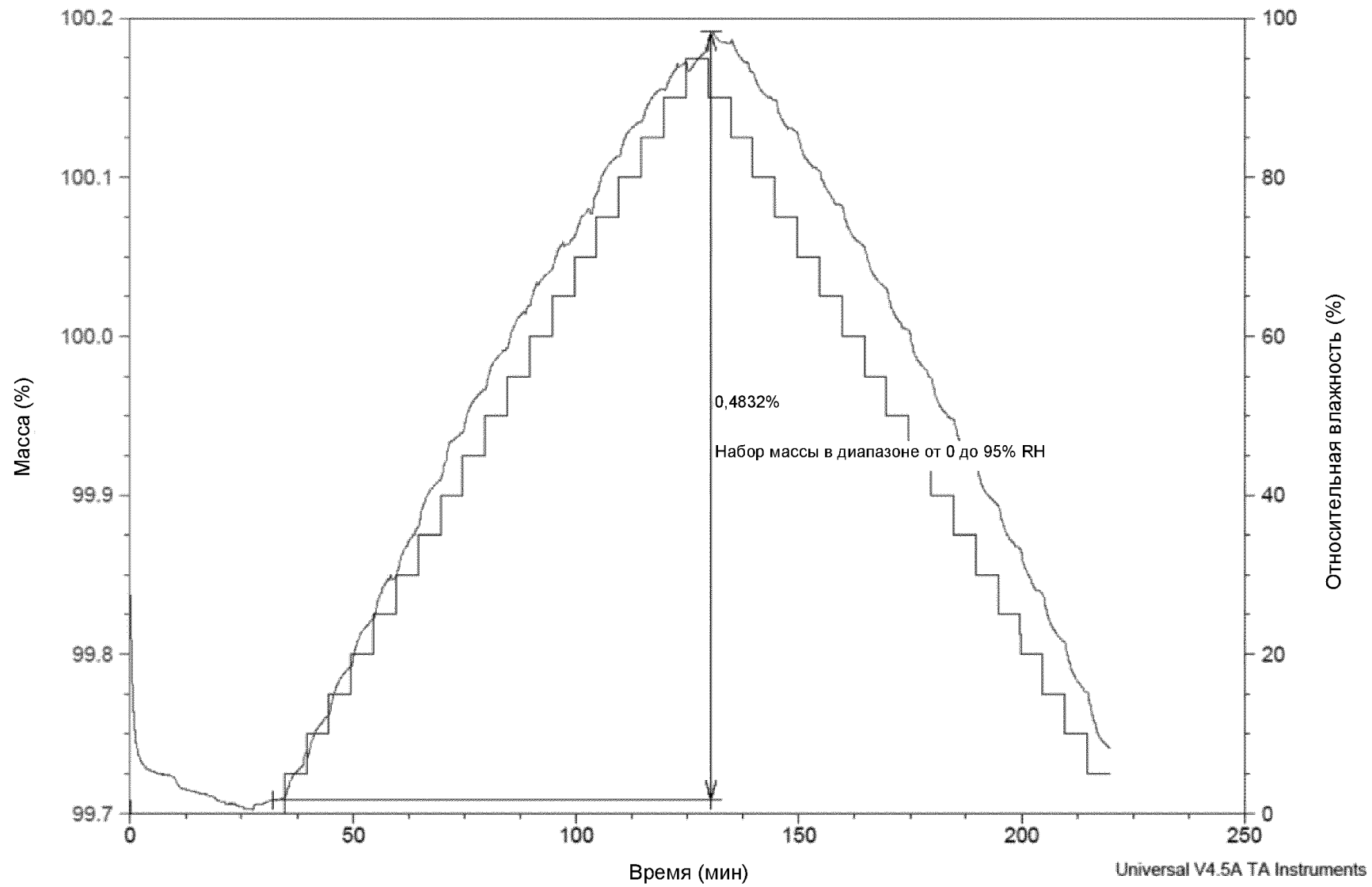
Фиг. 1А



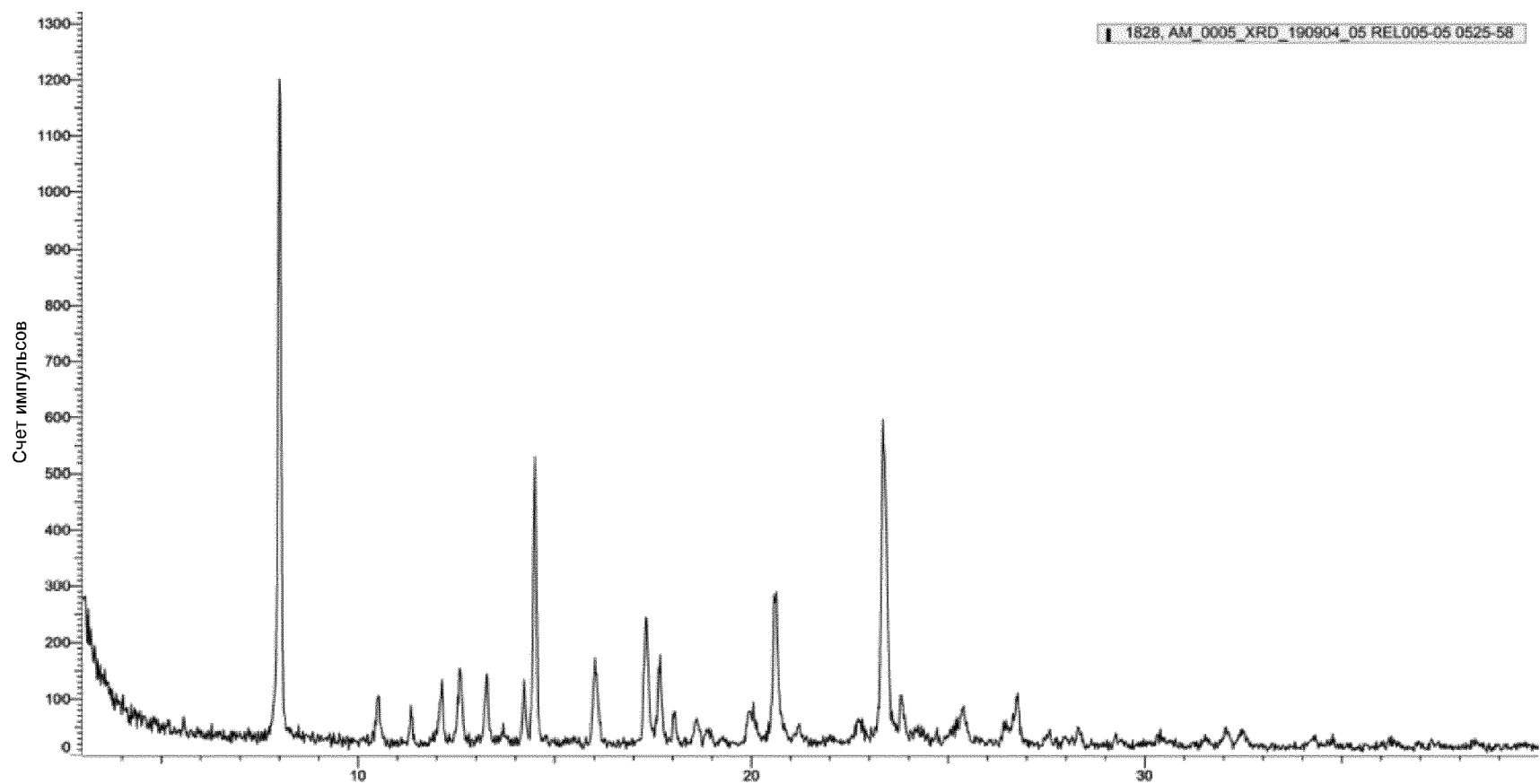
Фиг. 1В



Фиг. 1С

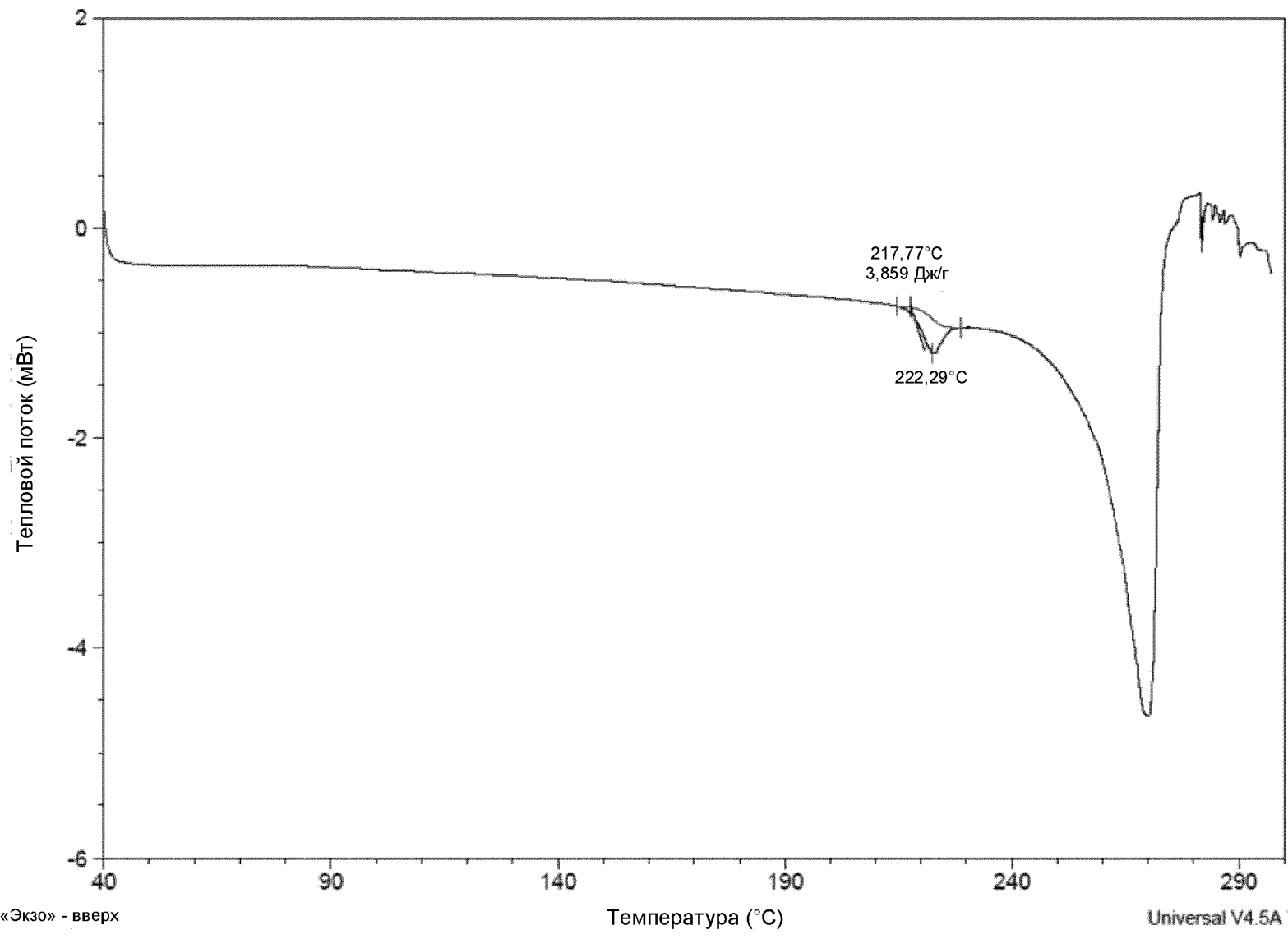


Фиг. 1D



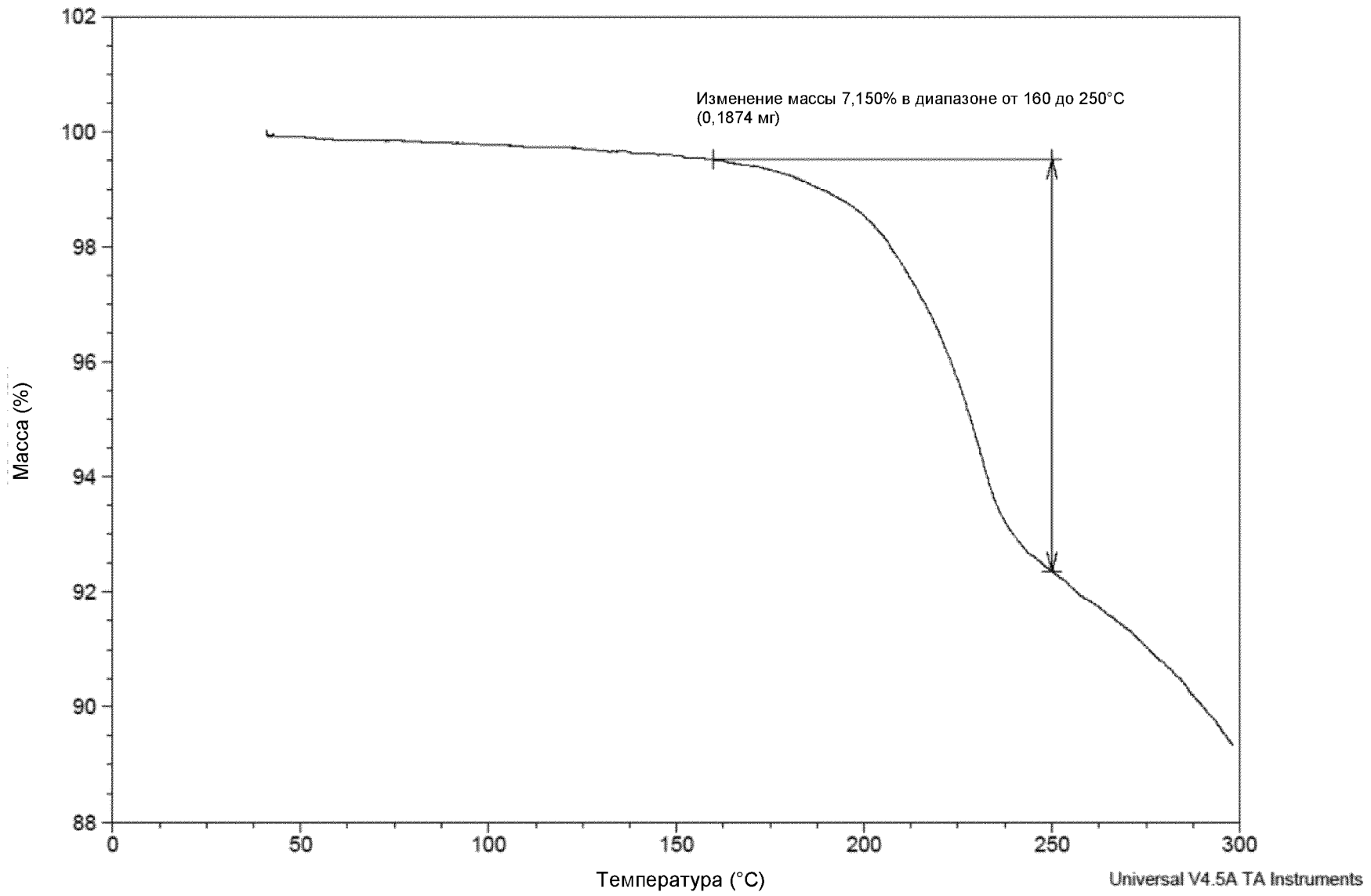
2θ (в режиме согласованных 2θ/θ), WL = 1,54060

Фиг. 2А

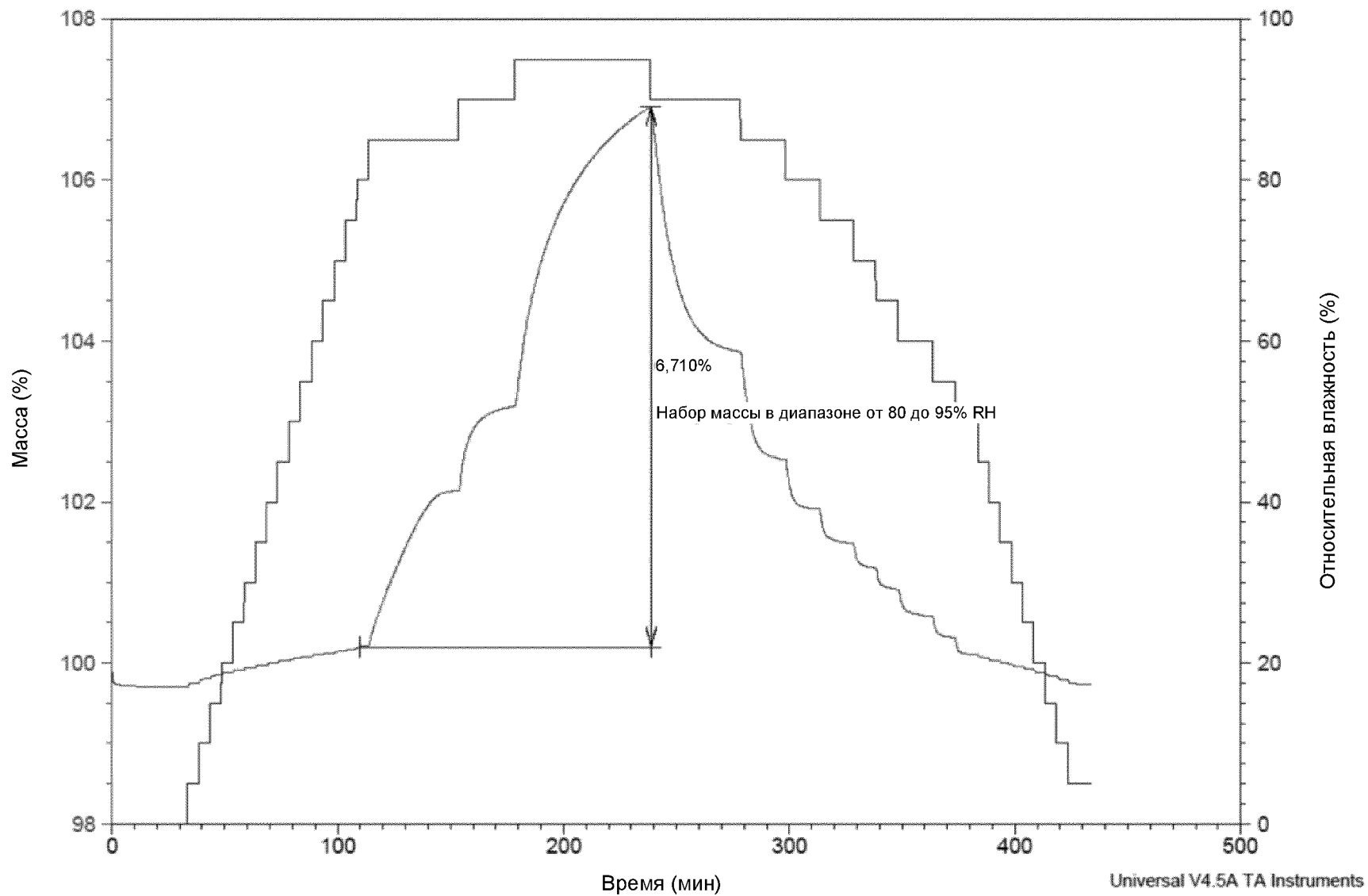


Фиг. 2В



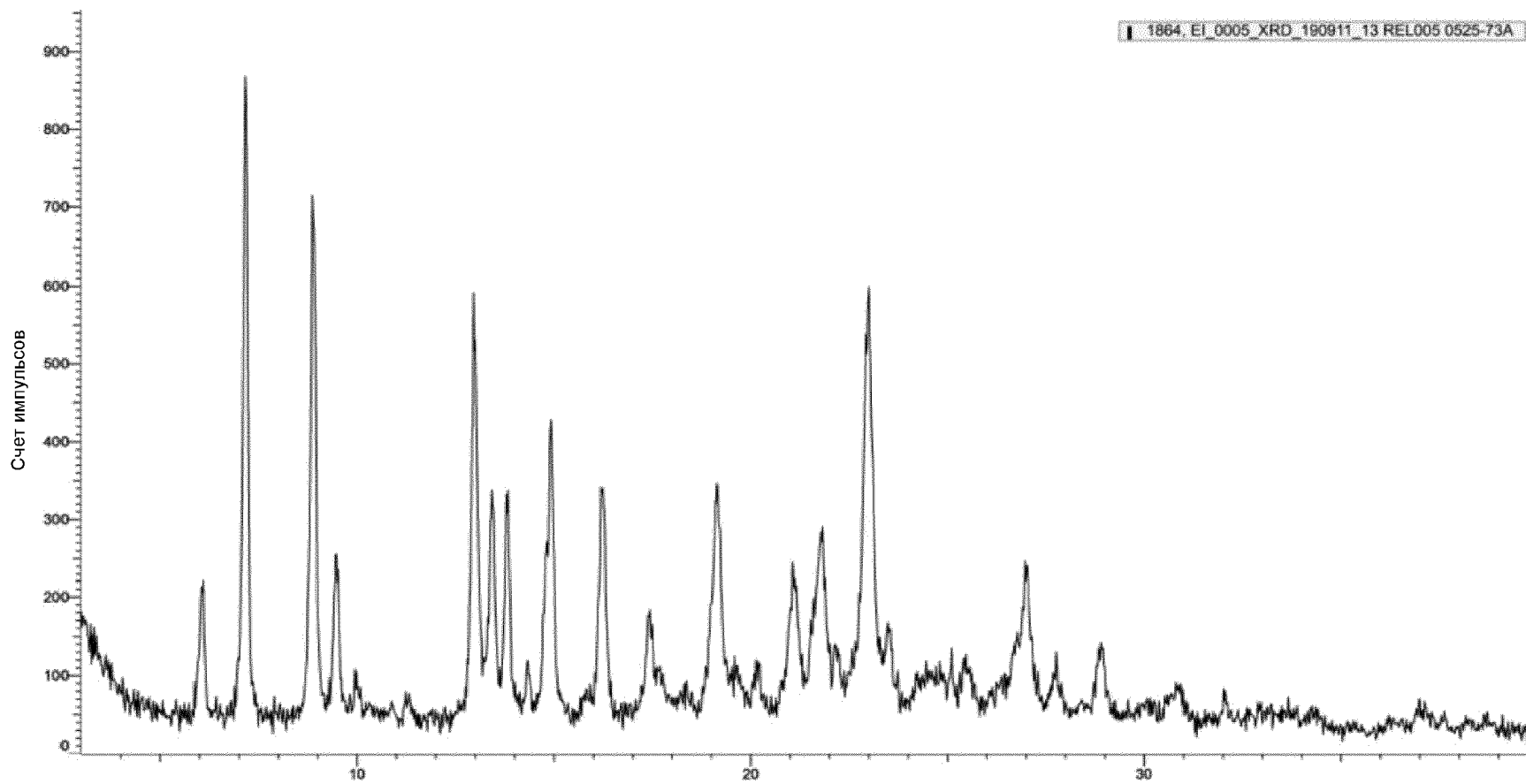


Фиг. 2С



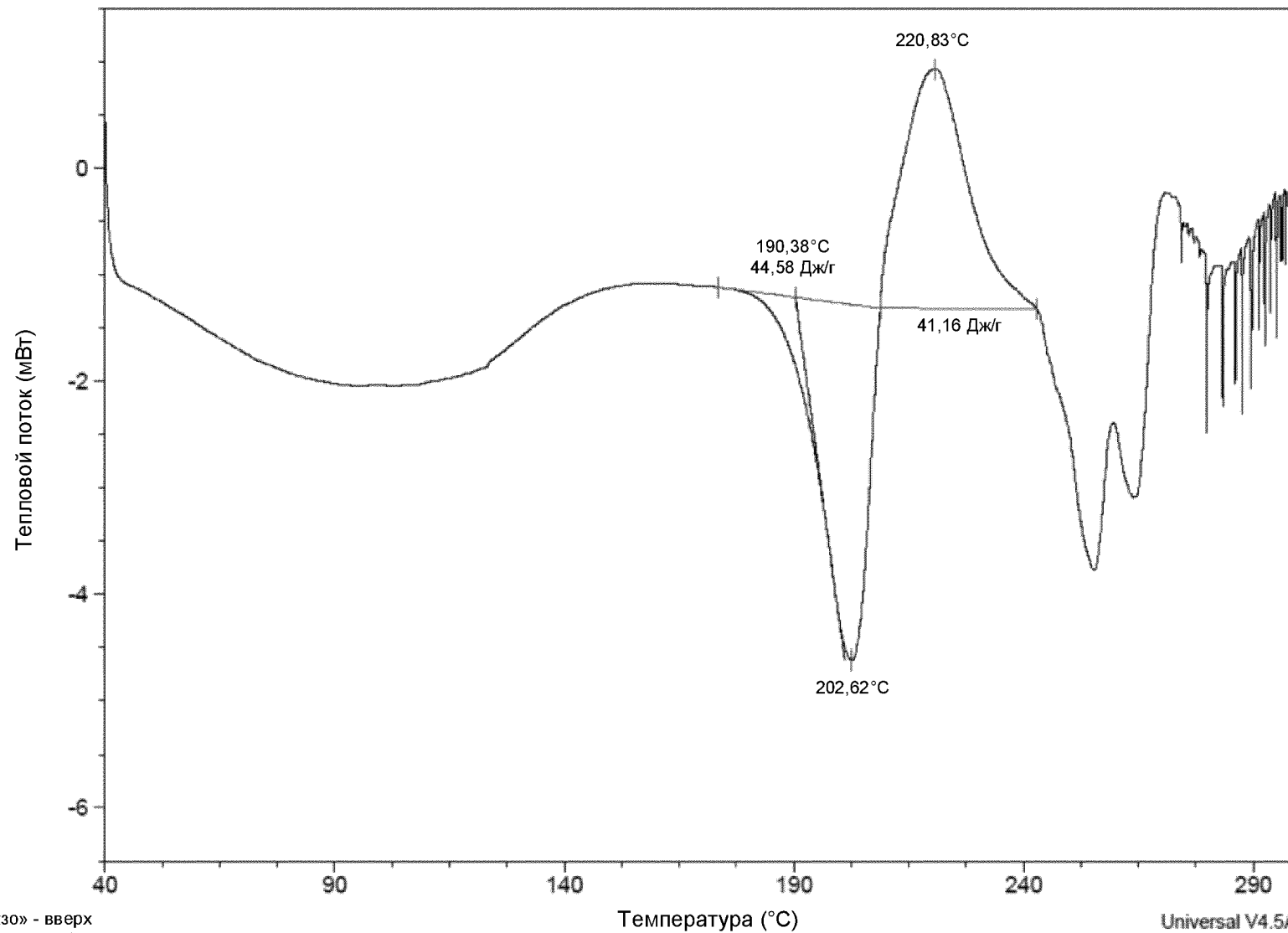
Фиг. 2Д

1864\_EI\_0005\_XRD\_190811\_13 REL005 0525-73A



2θ (в режиме согласованных 2θ/θ), WL = 1,54060

Фиг. 3А

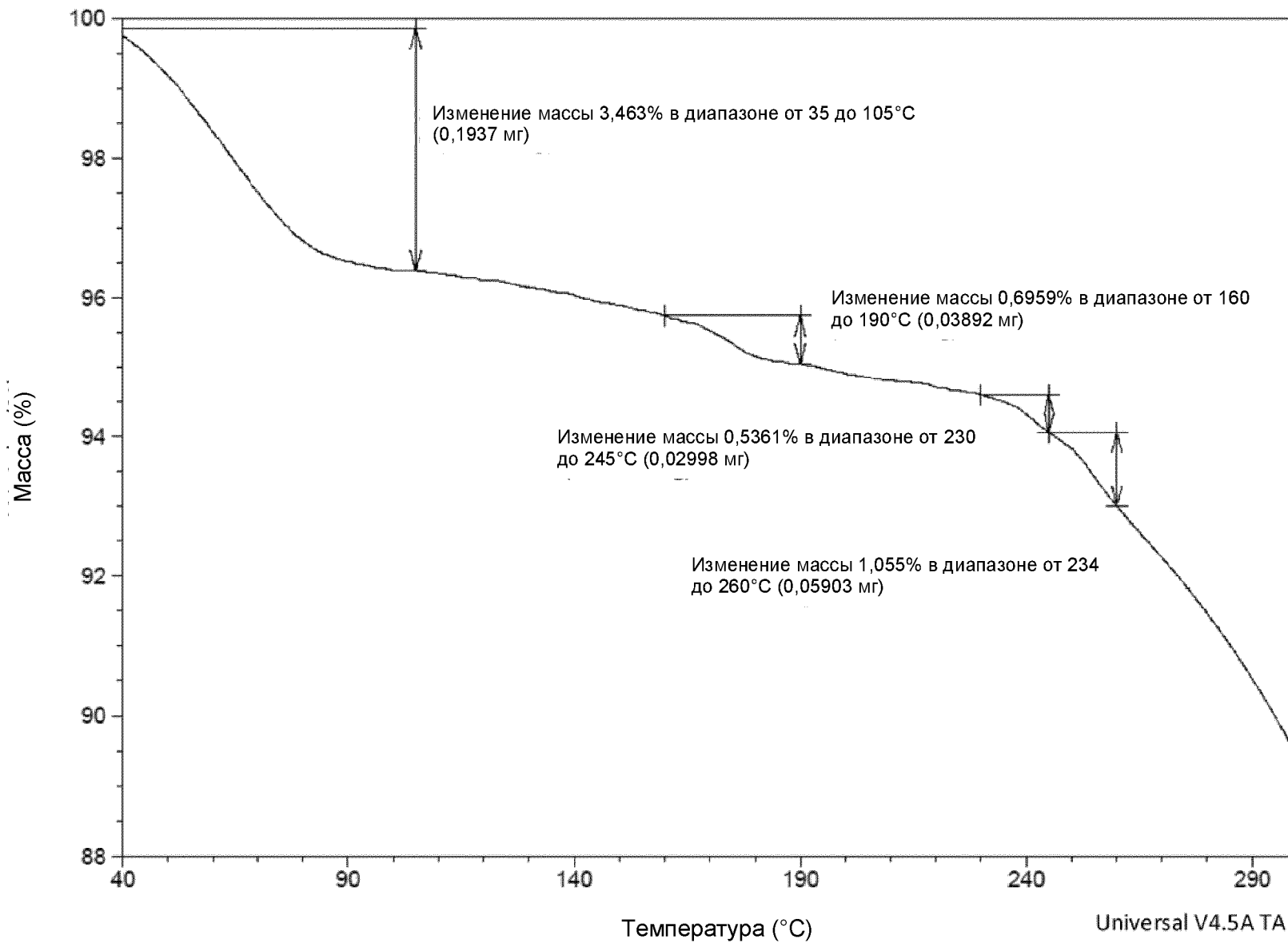


«Экзо» - вверх

Universal V4.5A TA Instruments

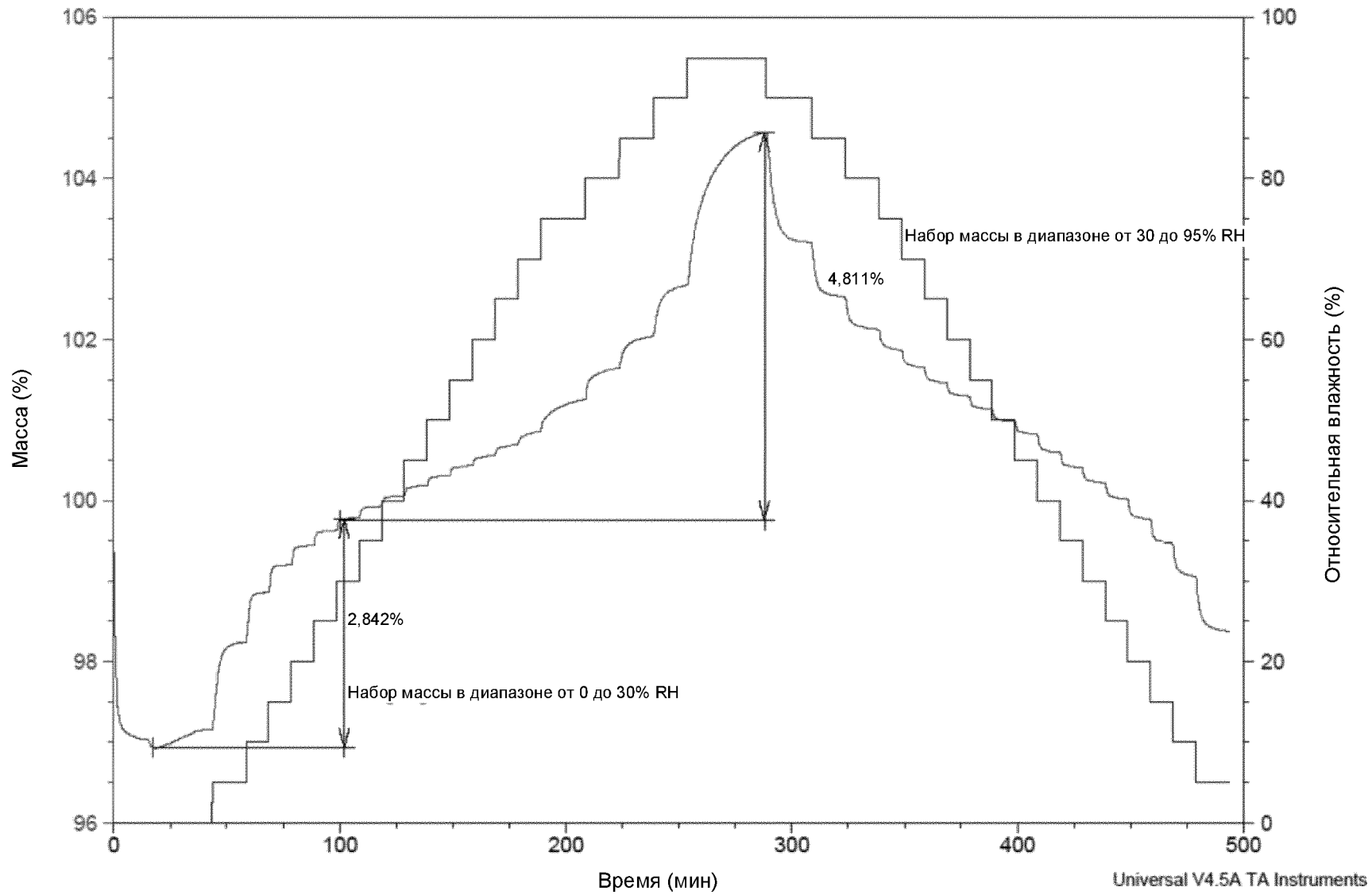
Фиг. 3В

10/174

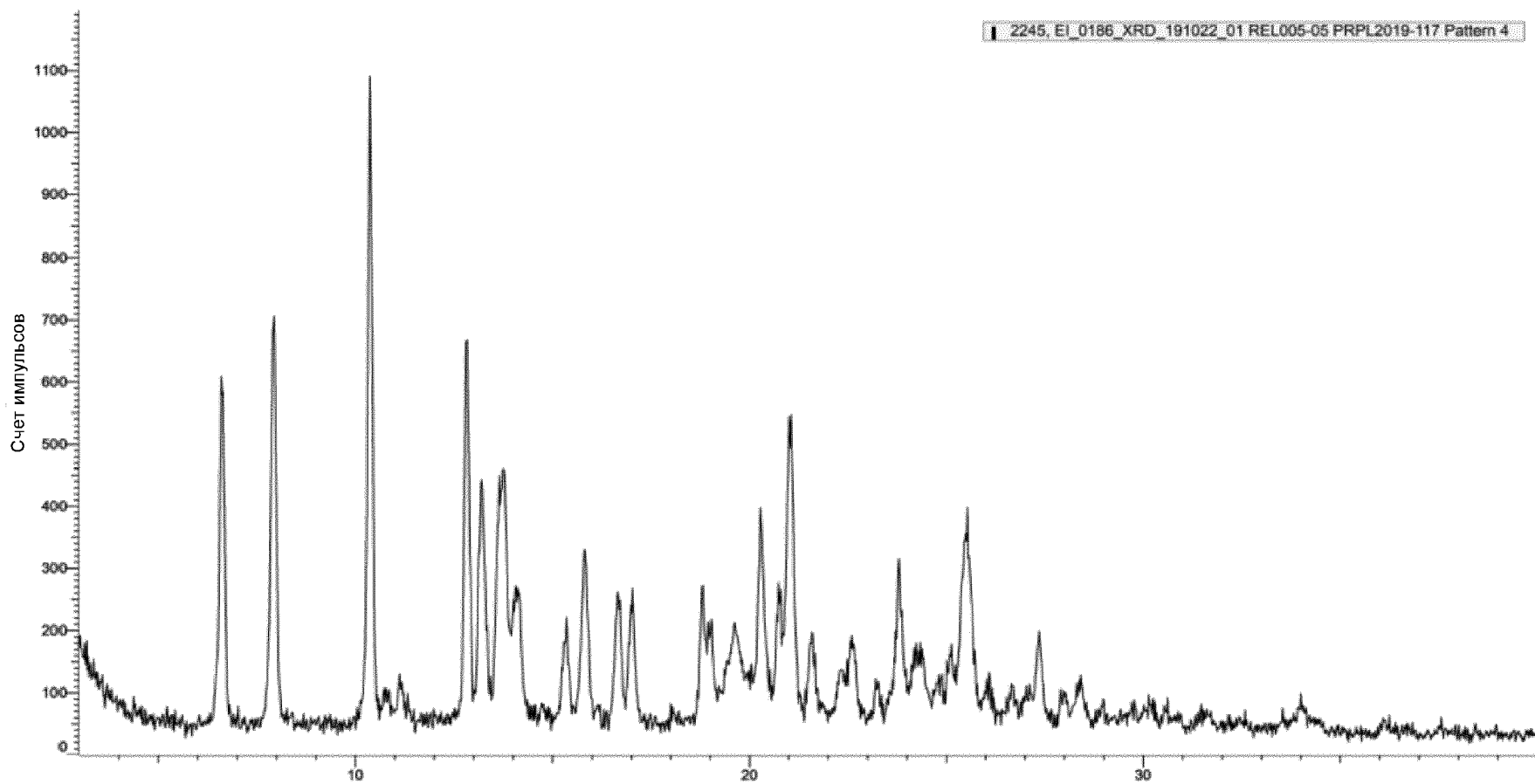


Universal V4.5A TA Instruments

Фиг. 3С



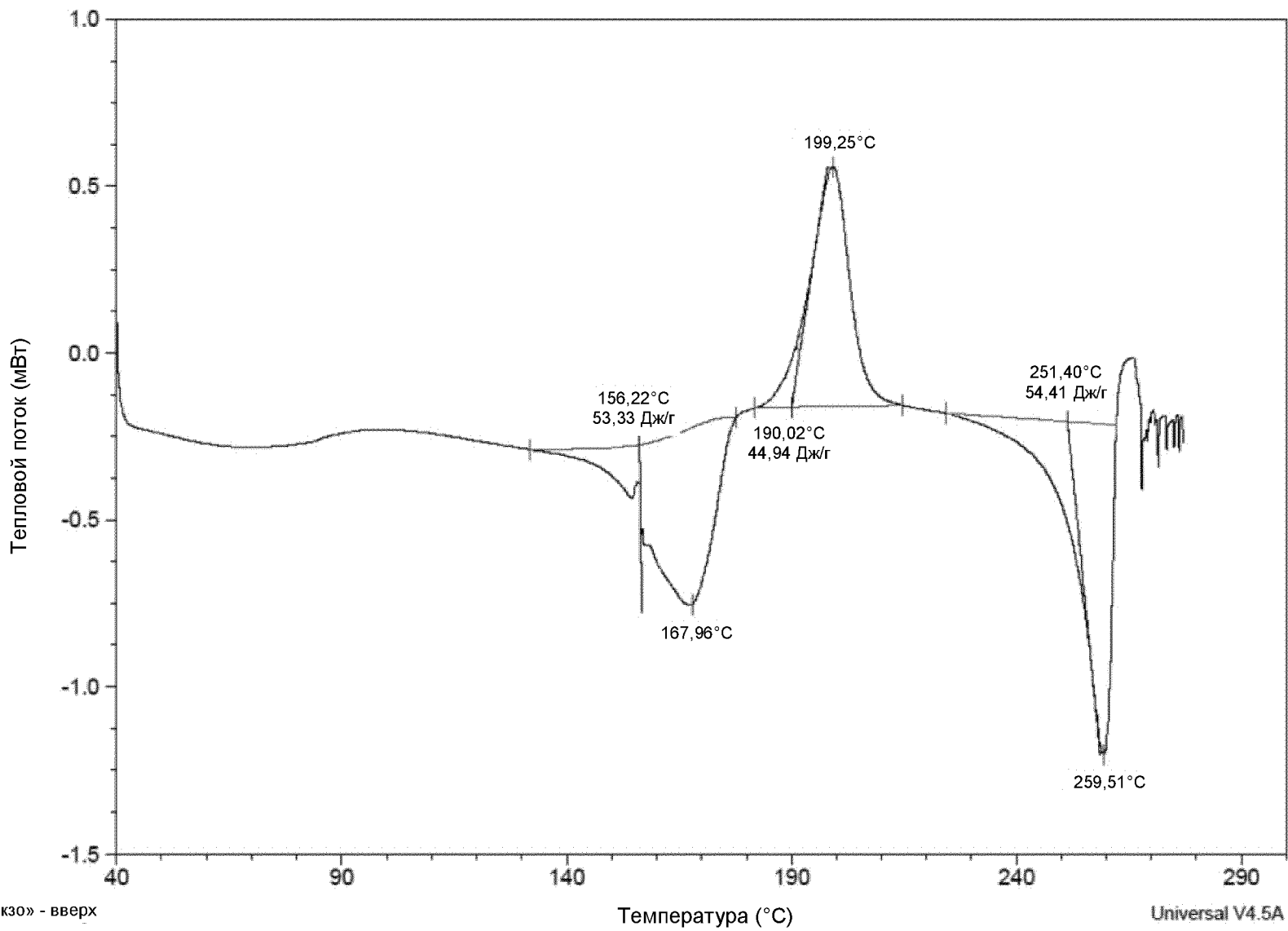
Фиг. 3Д



2θ (в режиме согласованных 2θ/θ), WL = 1,54060

Фиг. 4А

13/174



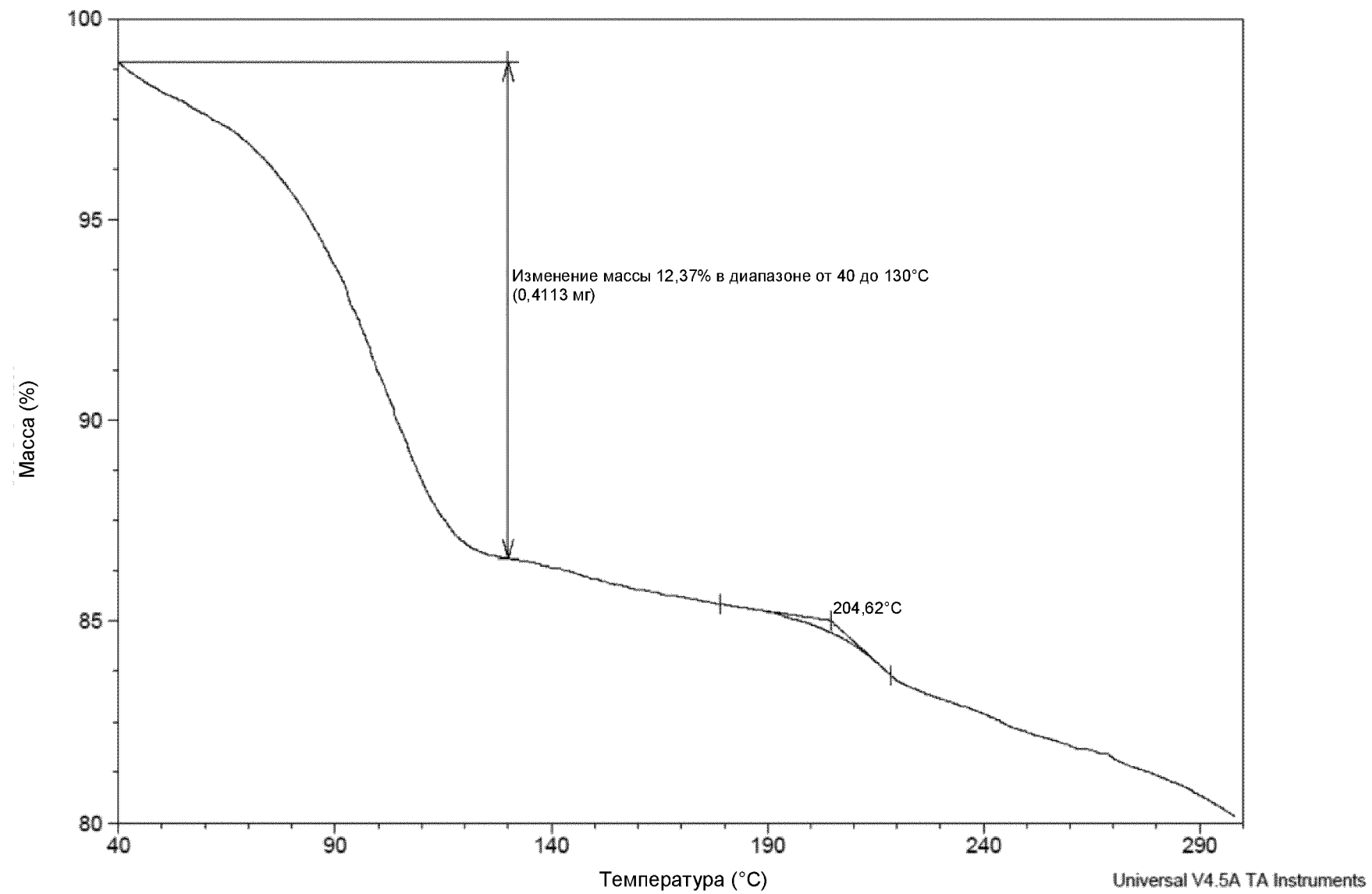
Фиг. 4В

14/174

«Экзо» - вверх

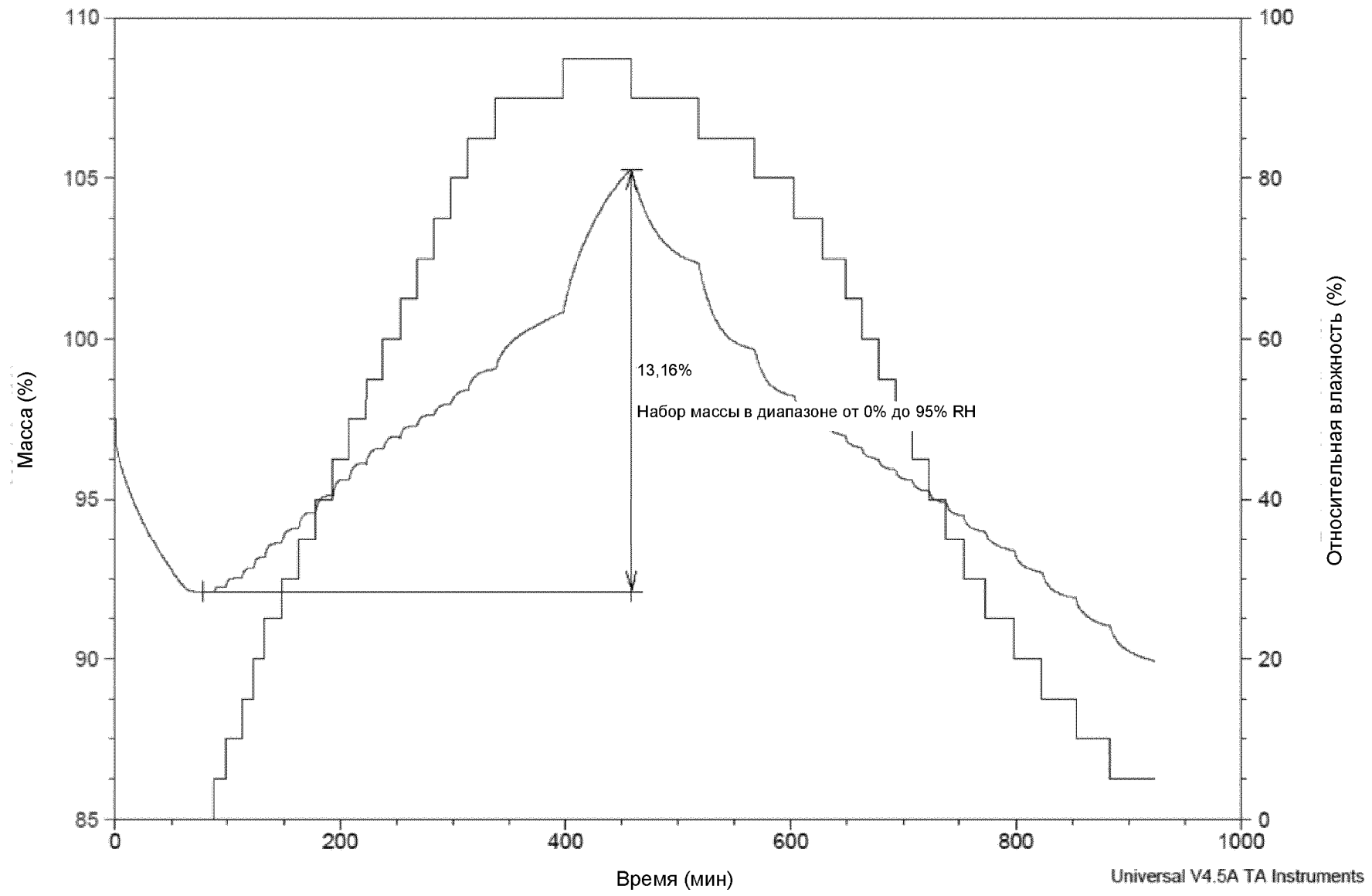
Universal V4.5A TA Instruments





Фиг. 4С

Фиг. 4D

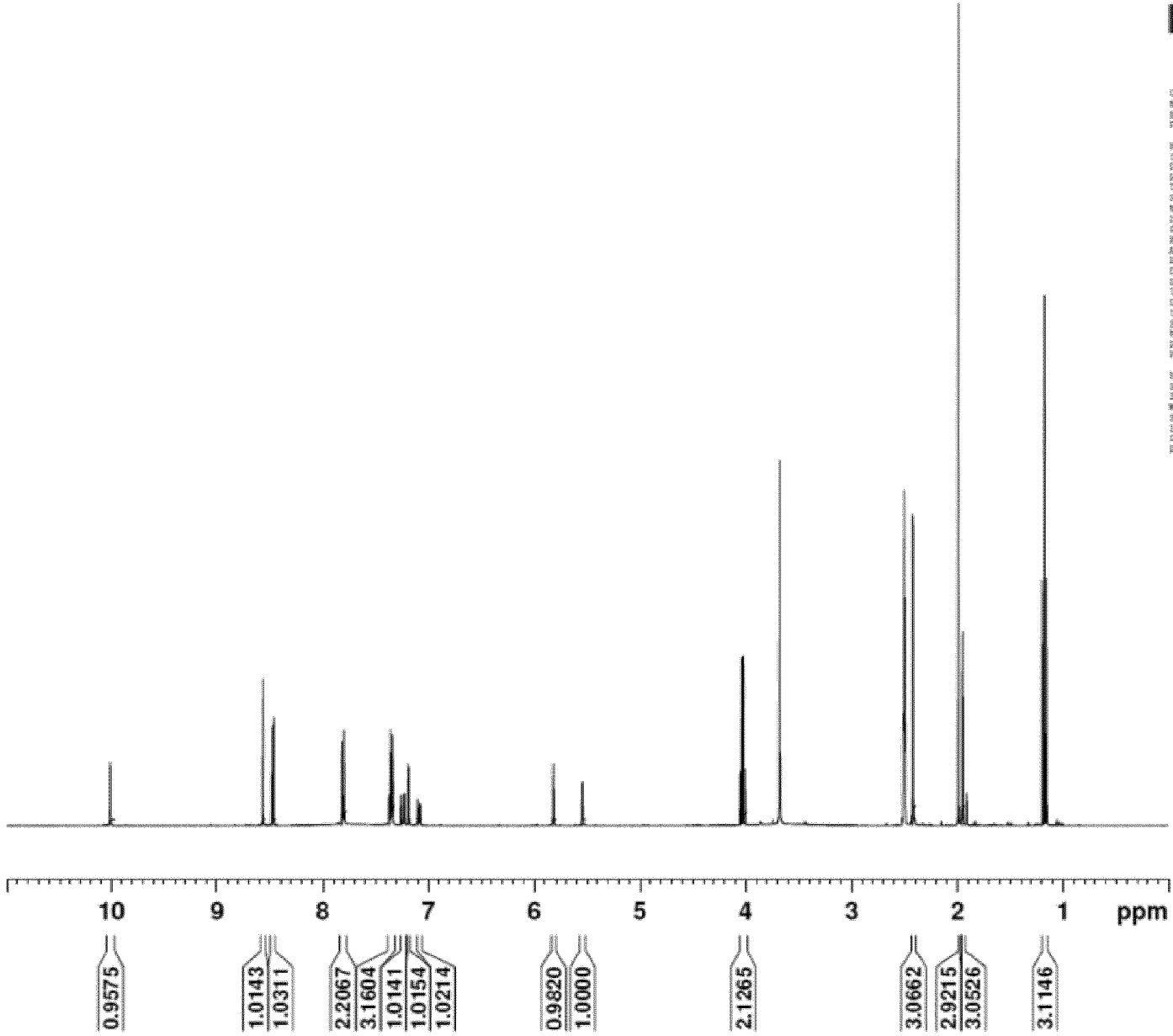




Current Data Parameters  
NAME 23November2019-161245-Q86211.meth.1.msk  
EXPNO 10  
PROCNO 1

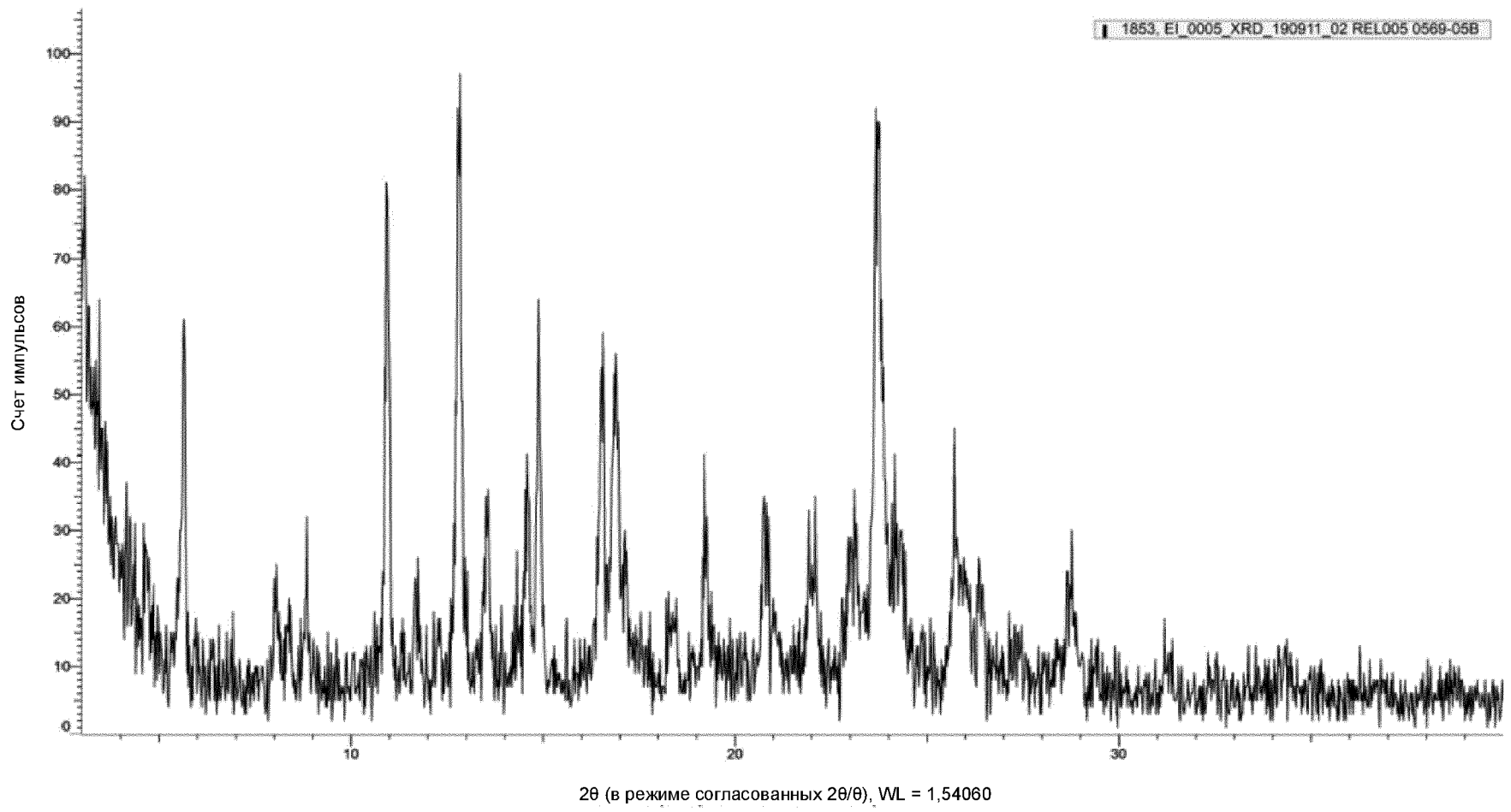
F2 - Acquisition Parameters  
F2PROC spect  
SOLVENT 236618\_0043 1  
PULPROG zgpg30  
TD 131072  
SOLVENT 236618  
NS 16  
DS 4  
SWH 12019.230 Gs  
FIDRES 0.181399 Hz  
AQ 4.482852 sec  
RG 321  
DM 43.400 mmsec  
DE 10.43 mmsec  
TE 299.1 K  
SI 0.1000000 sec  
TDO 0  
SFO1 400.1324710 MHz  
NUC1 13  
P1 14.00 mmsec  
PL1 04.0019996 W

F2 - Processing parameters  
SI 131072  
SF 400.1300022 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.10 Hz  
GB 0  
PC 1.00

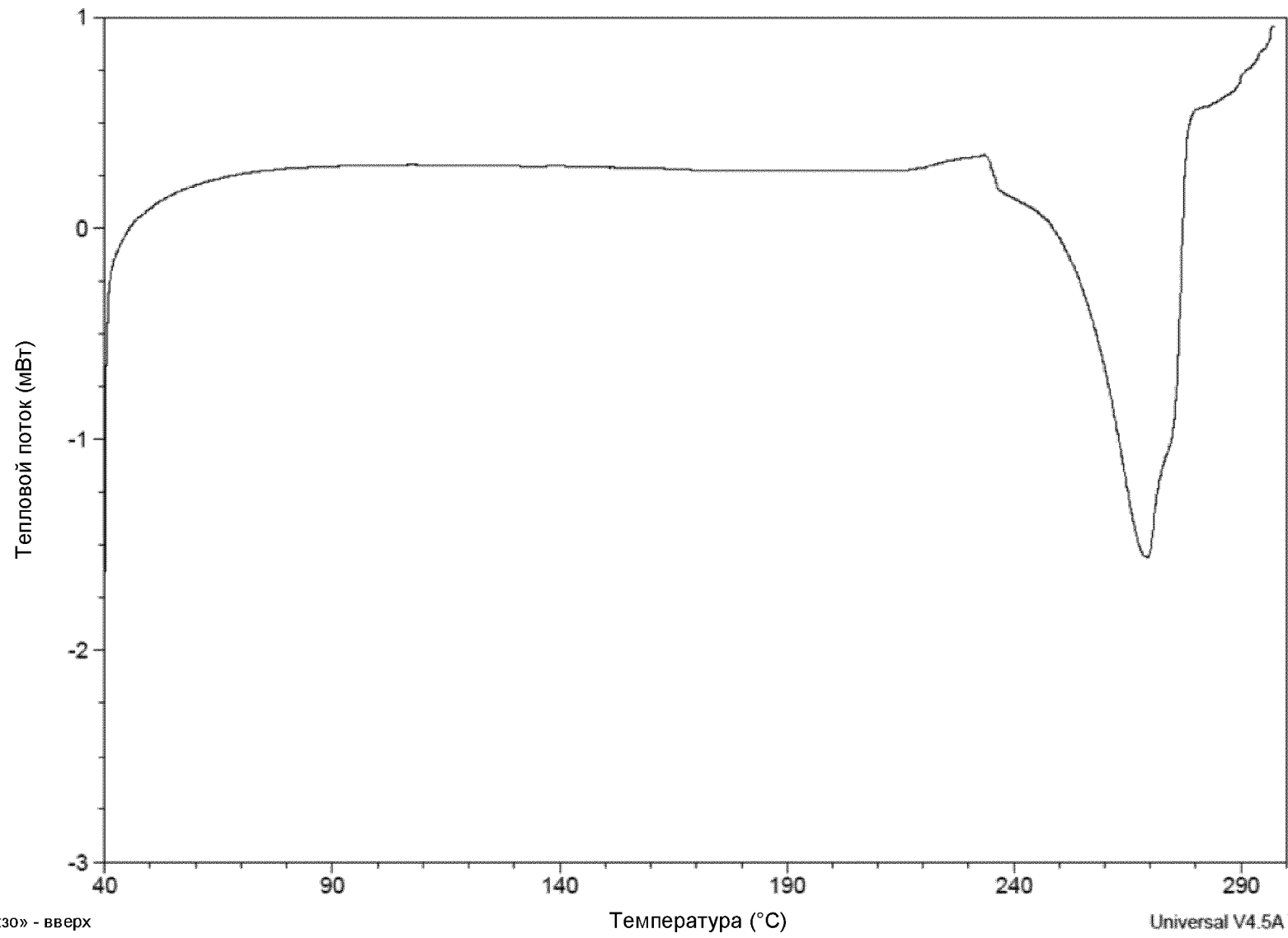


DMT. 4E

171174



Фиг. 5А



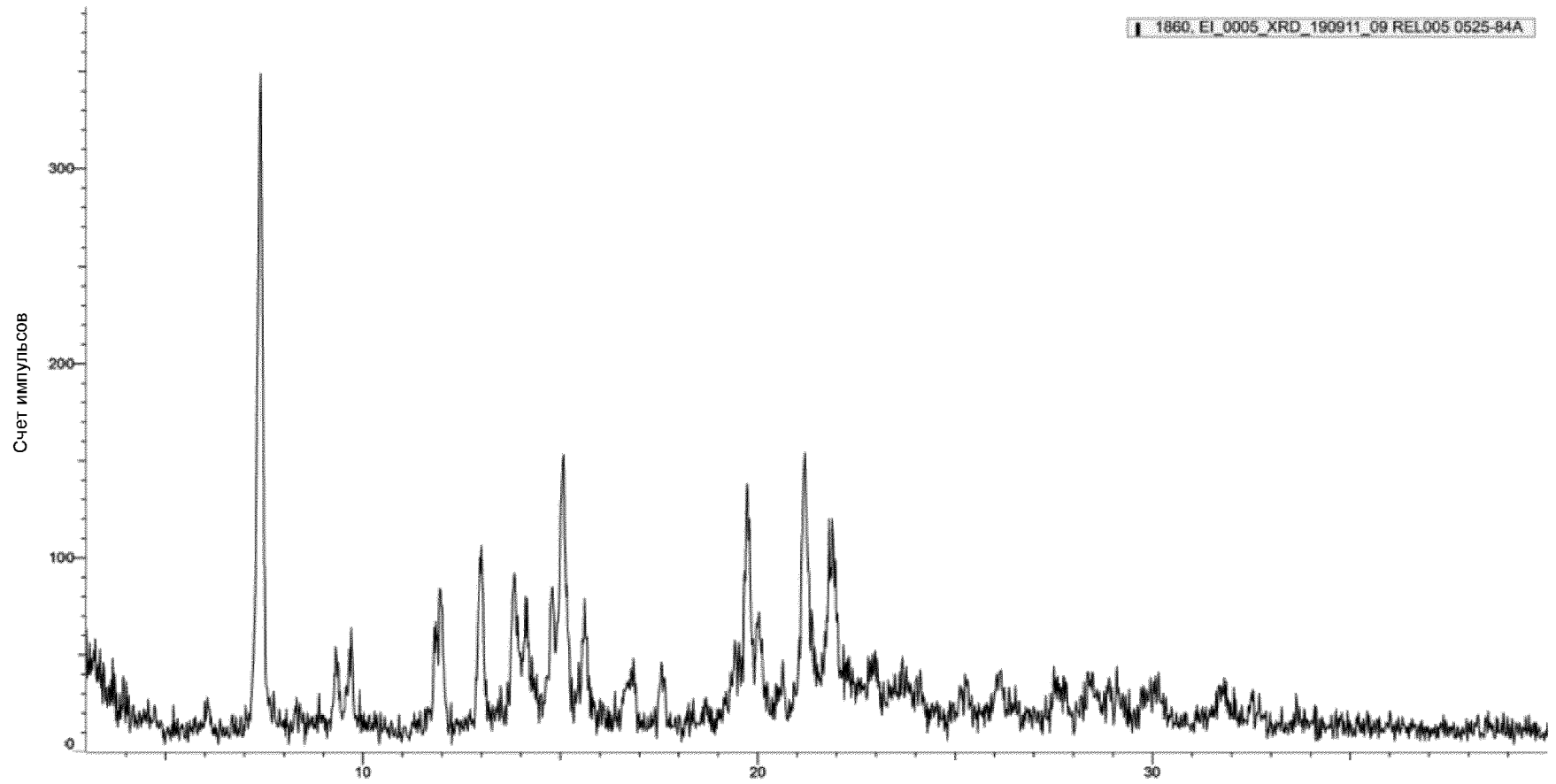
«Экзо» - вверх

Universal V4.5A TA Instruments

Фиг. 5В

19/174

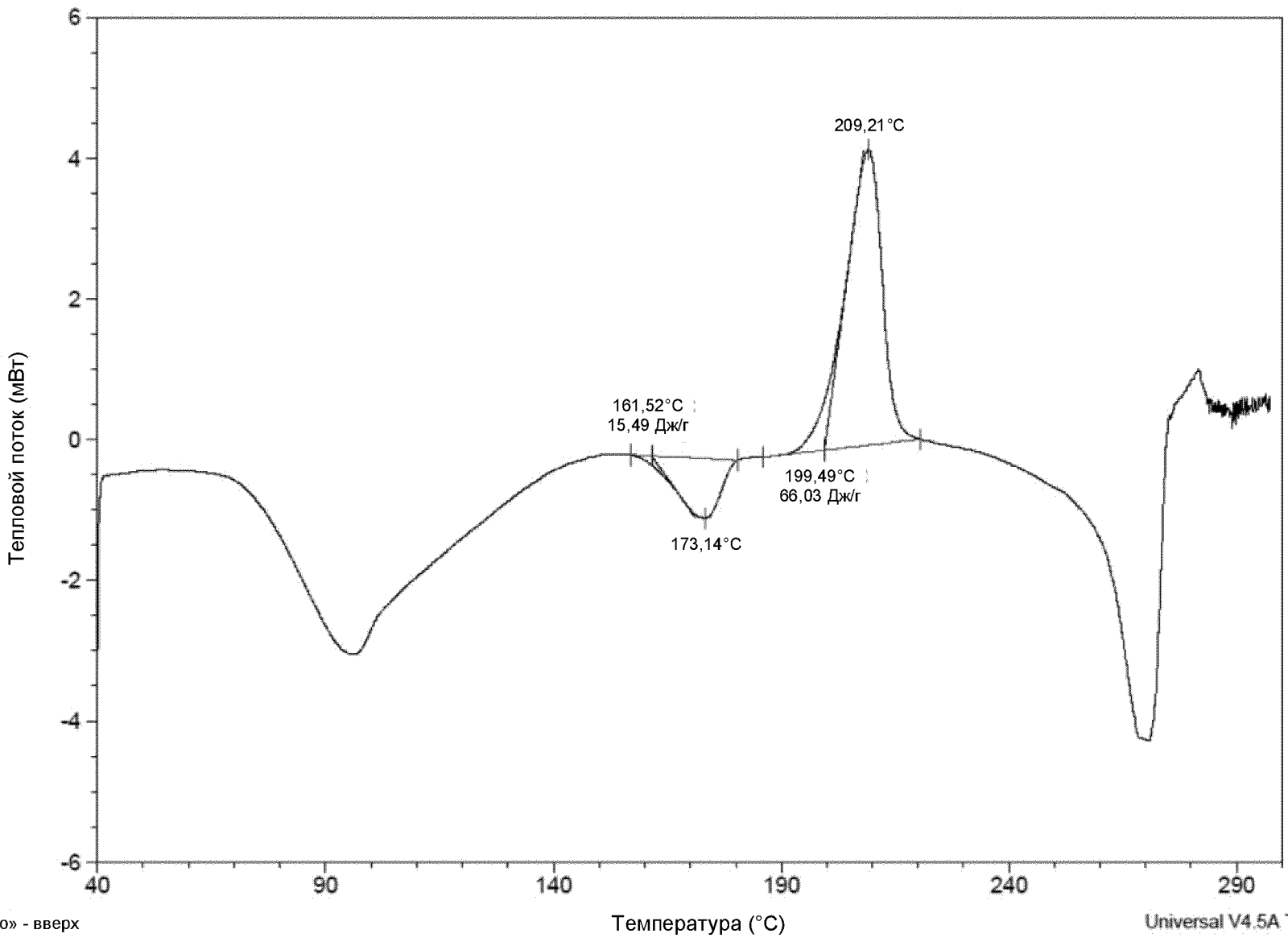
1860\_EI\_0005\_XRD\_190911\_09 REL005 0525-84A



2θ (в режиме согласованных 2θ/θ), WL = 1,54060

Фиг. 6A

20/174

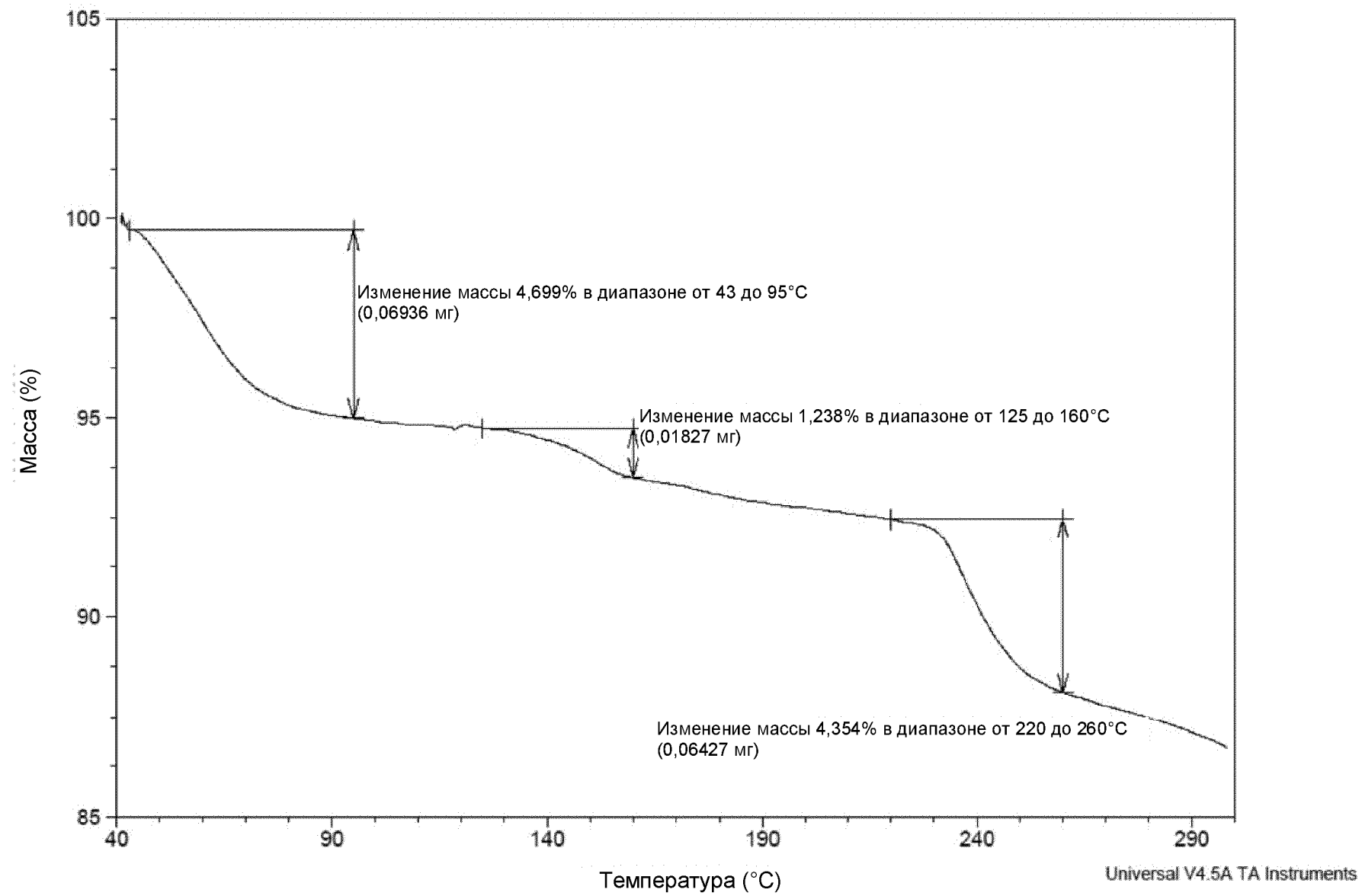


«Экзо» - вверх

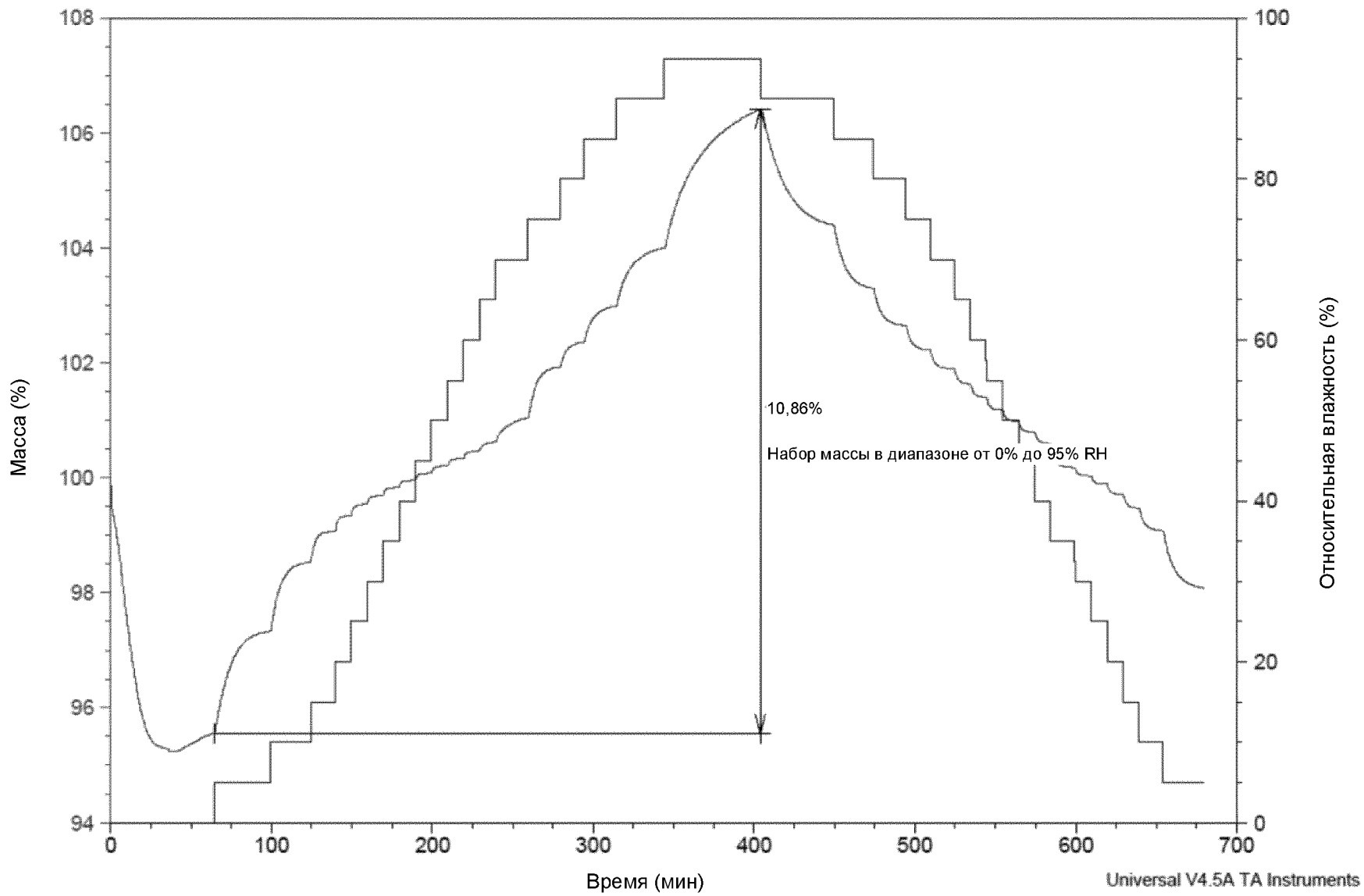
Universal V4.5A TA Instruments

Фиг. 6B

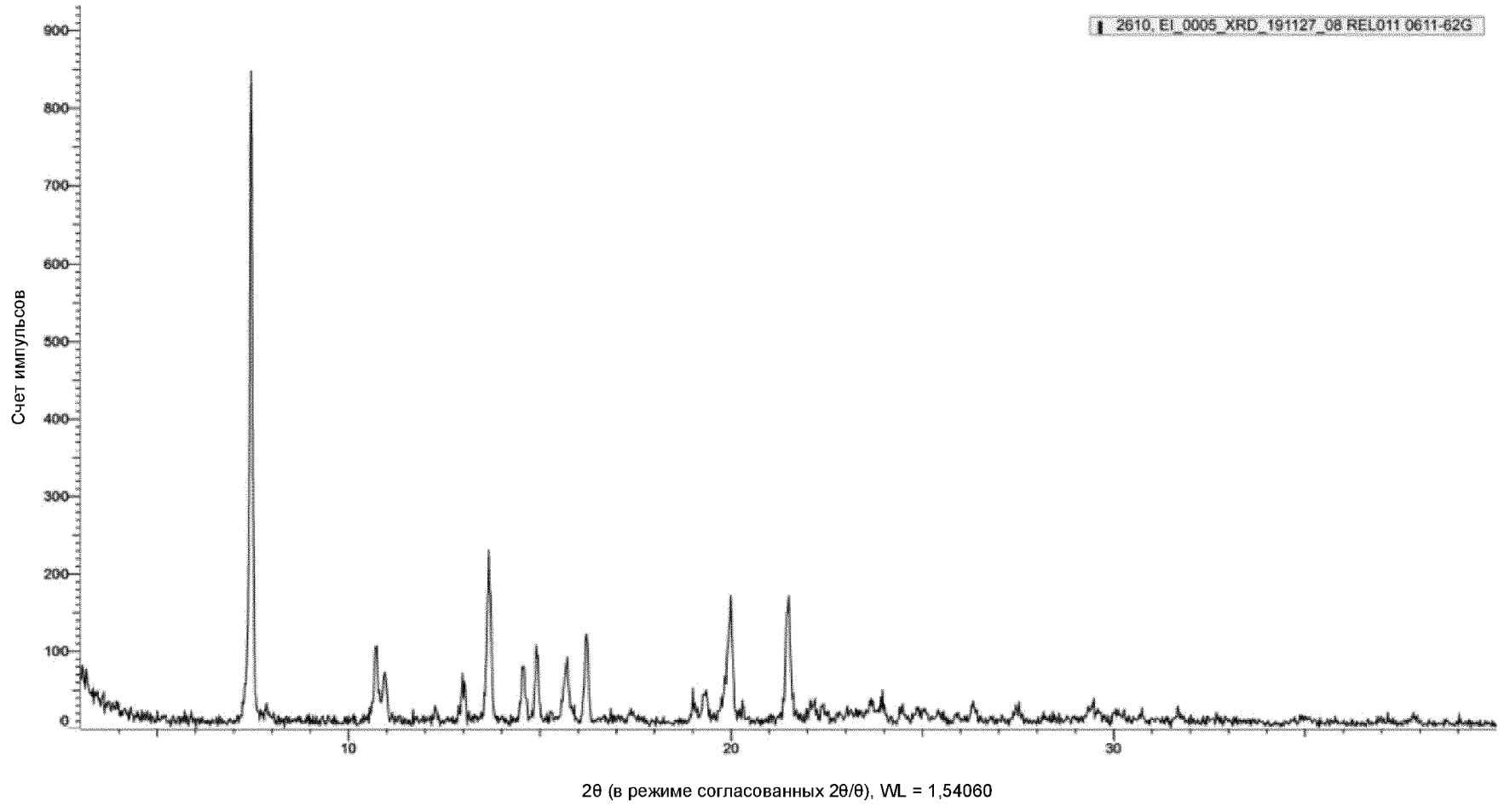
Фиг. 6С



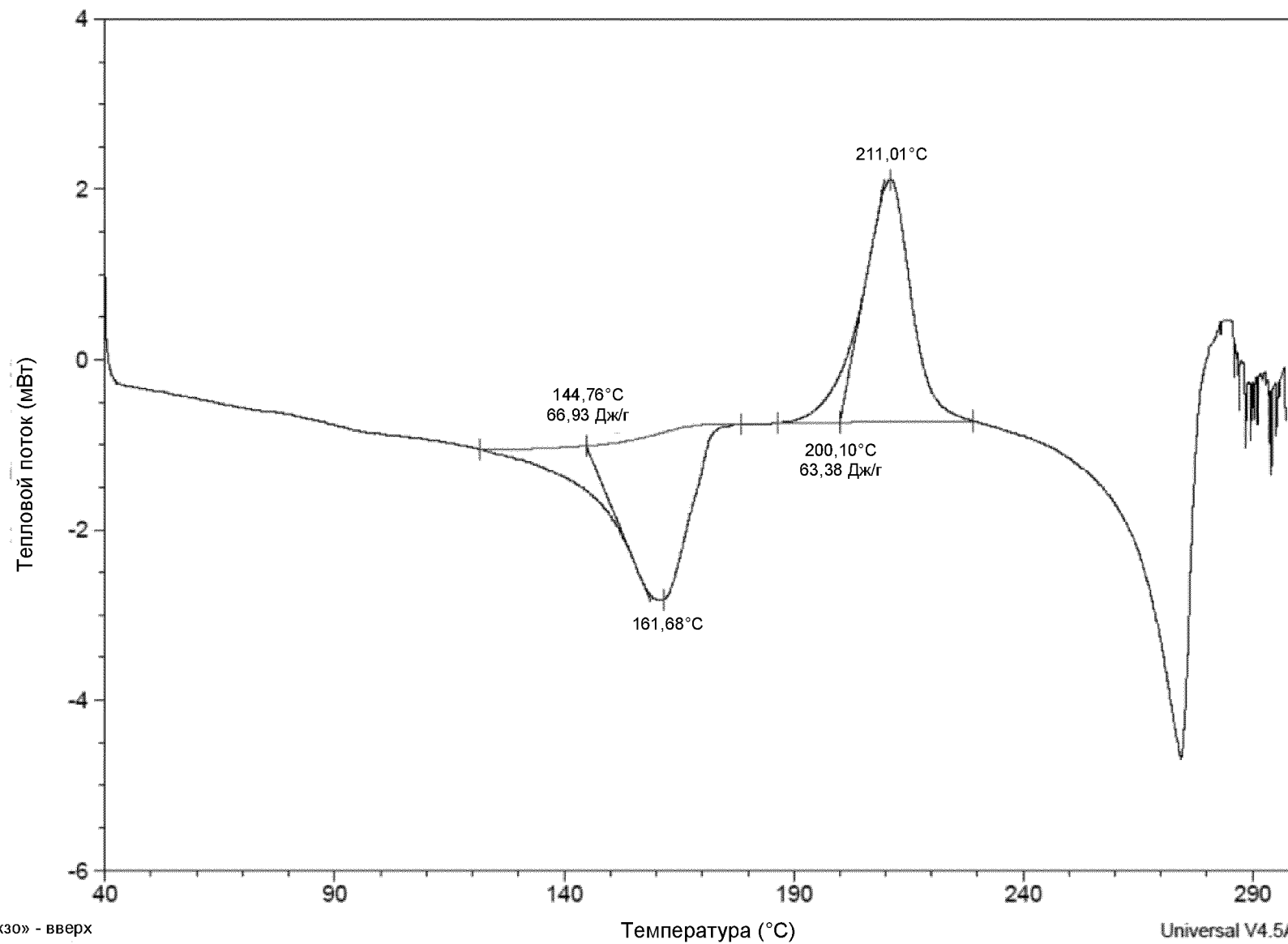




Фиг. 6D



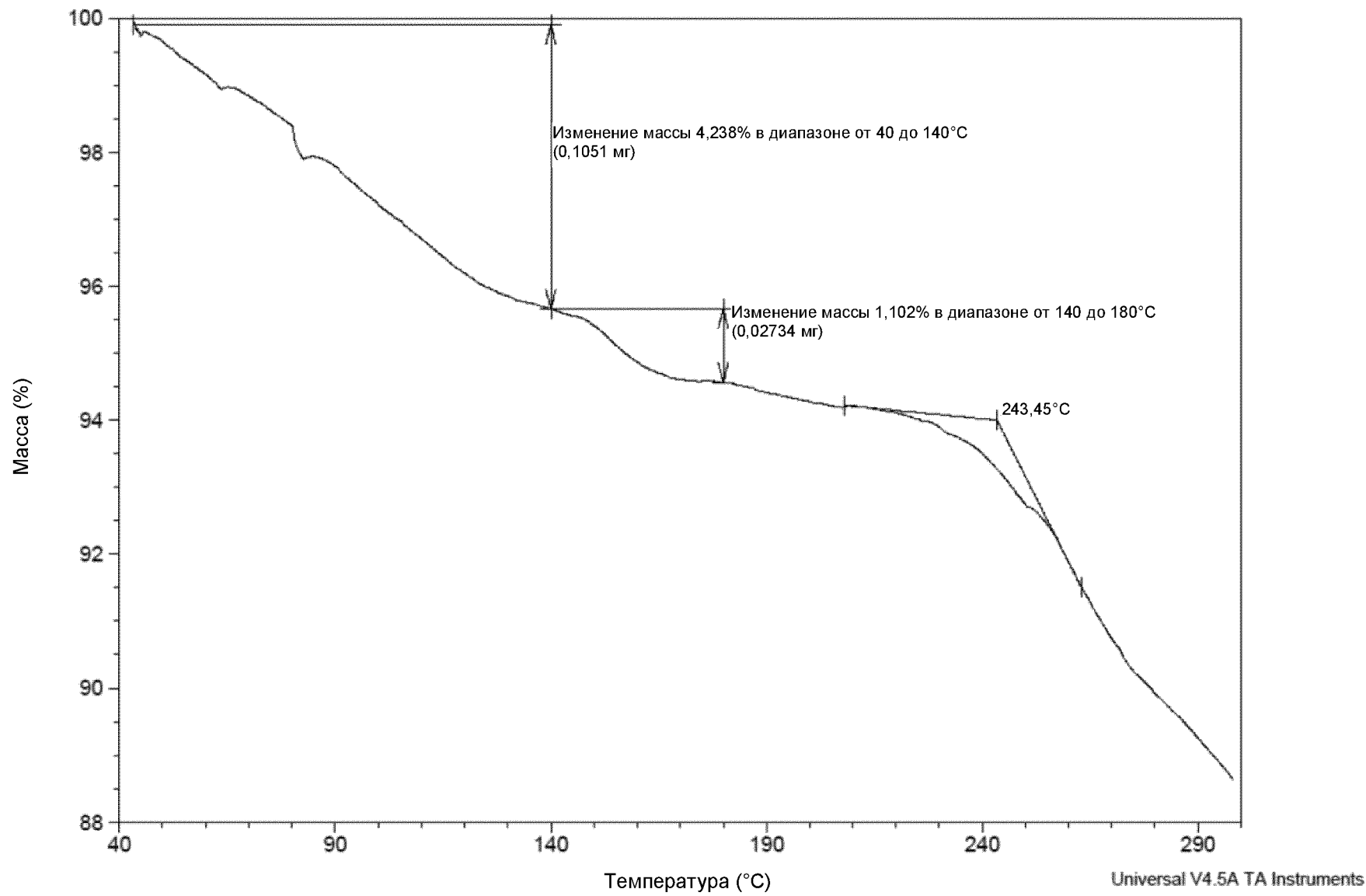
Фиг. 7A



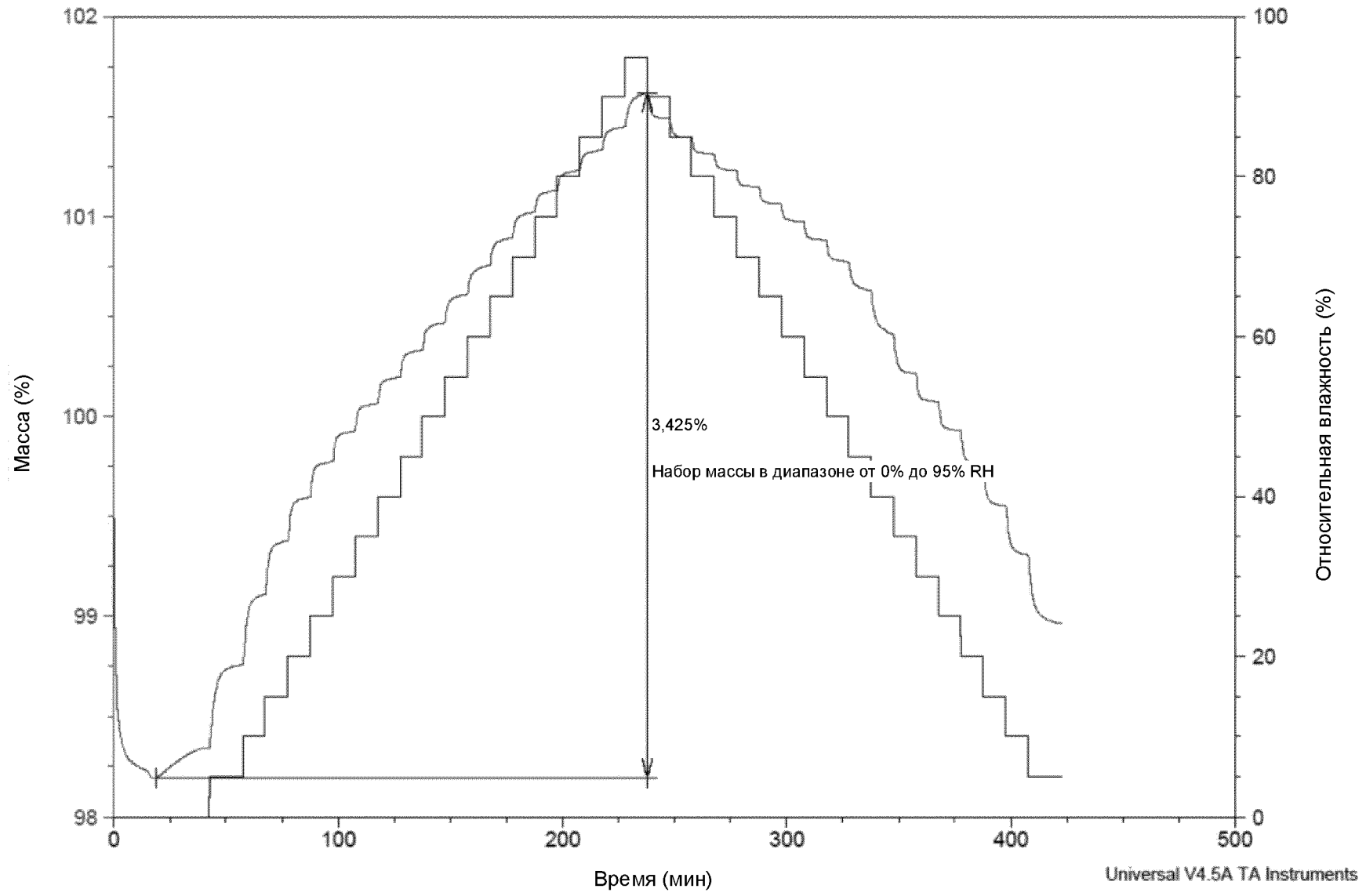
«Экзо» - вверх

Universal V4.5A TA Instruments

Фиг. 7В

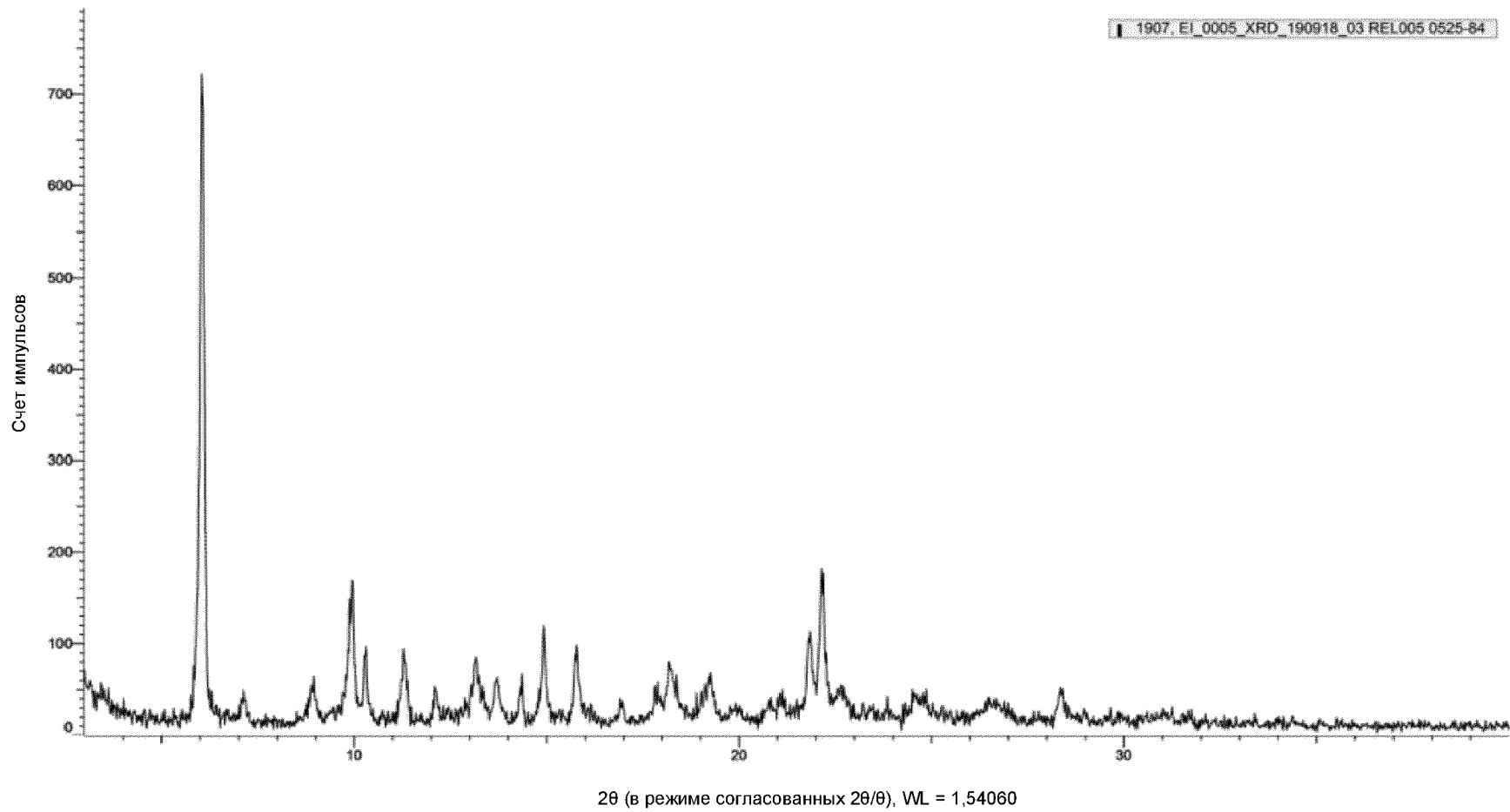


Фиг. 7С

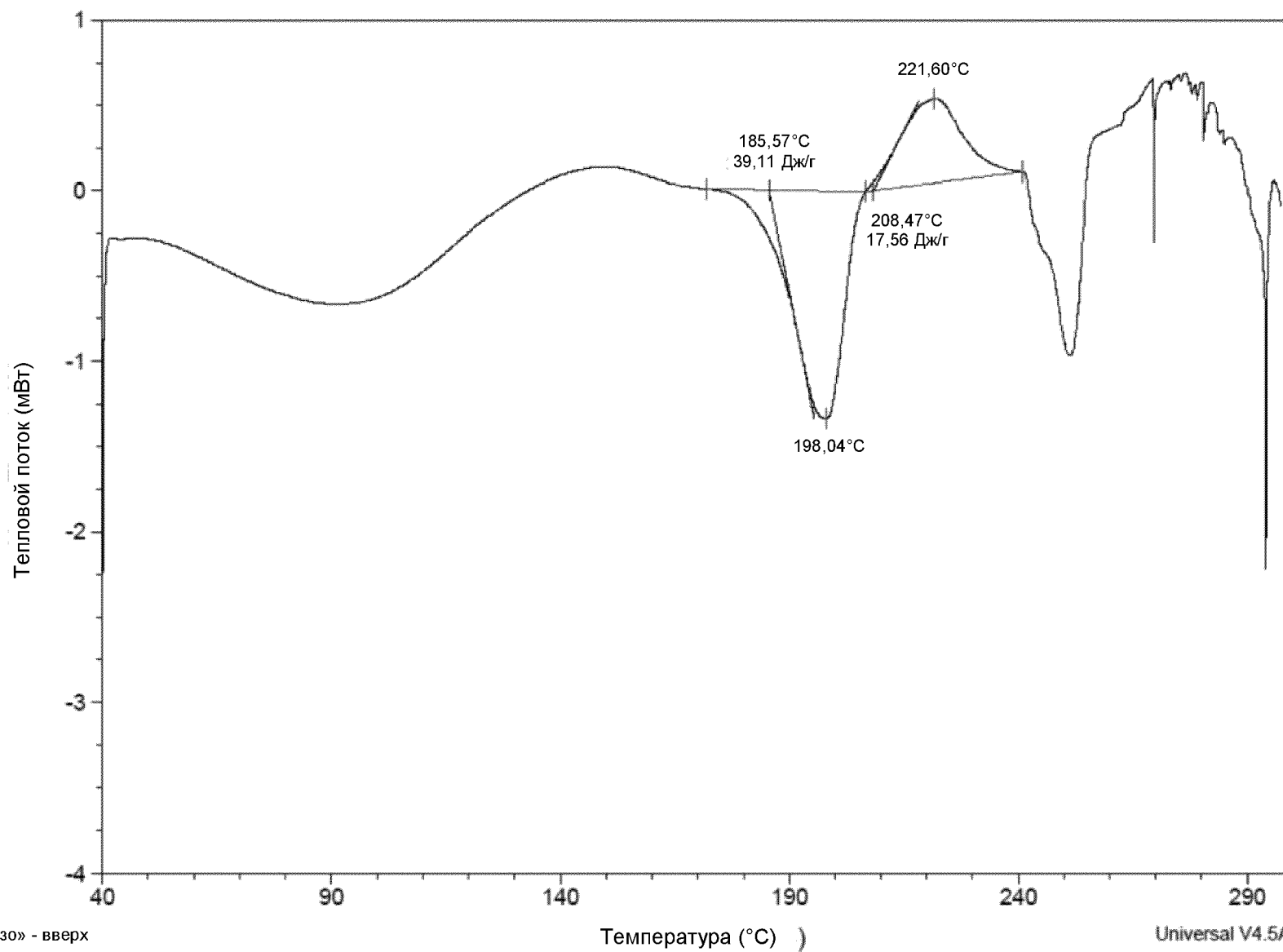


Фиг. 7Д

1907\_EI\_0005\_XRD\_190918\_03 REL005 0525-84



Фиг. 8А

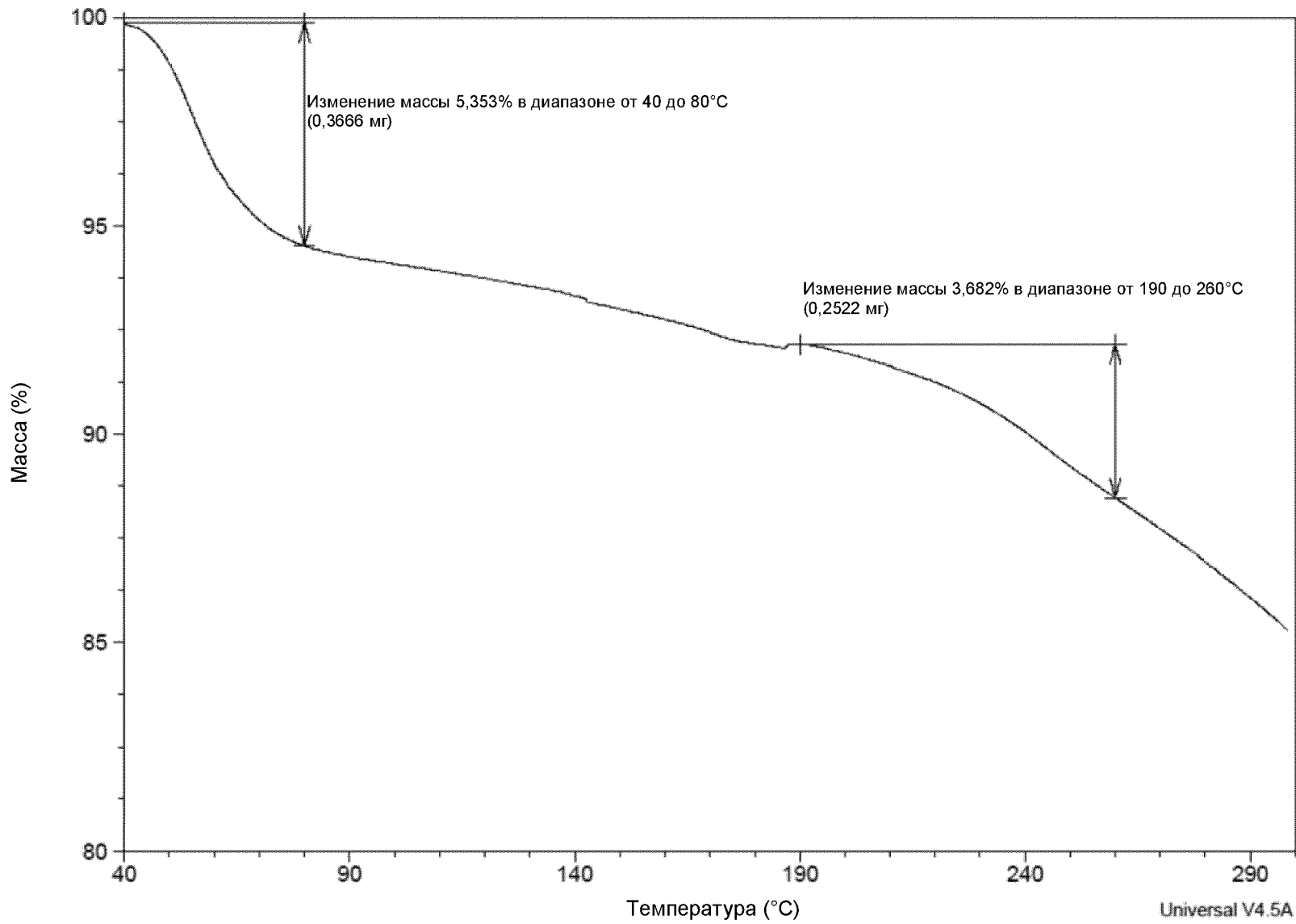


«Экзо» - вверх

Universal V4.5A TA Instruments

Фиг. 8В

29/174

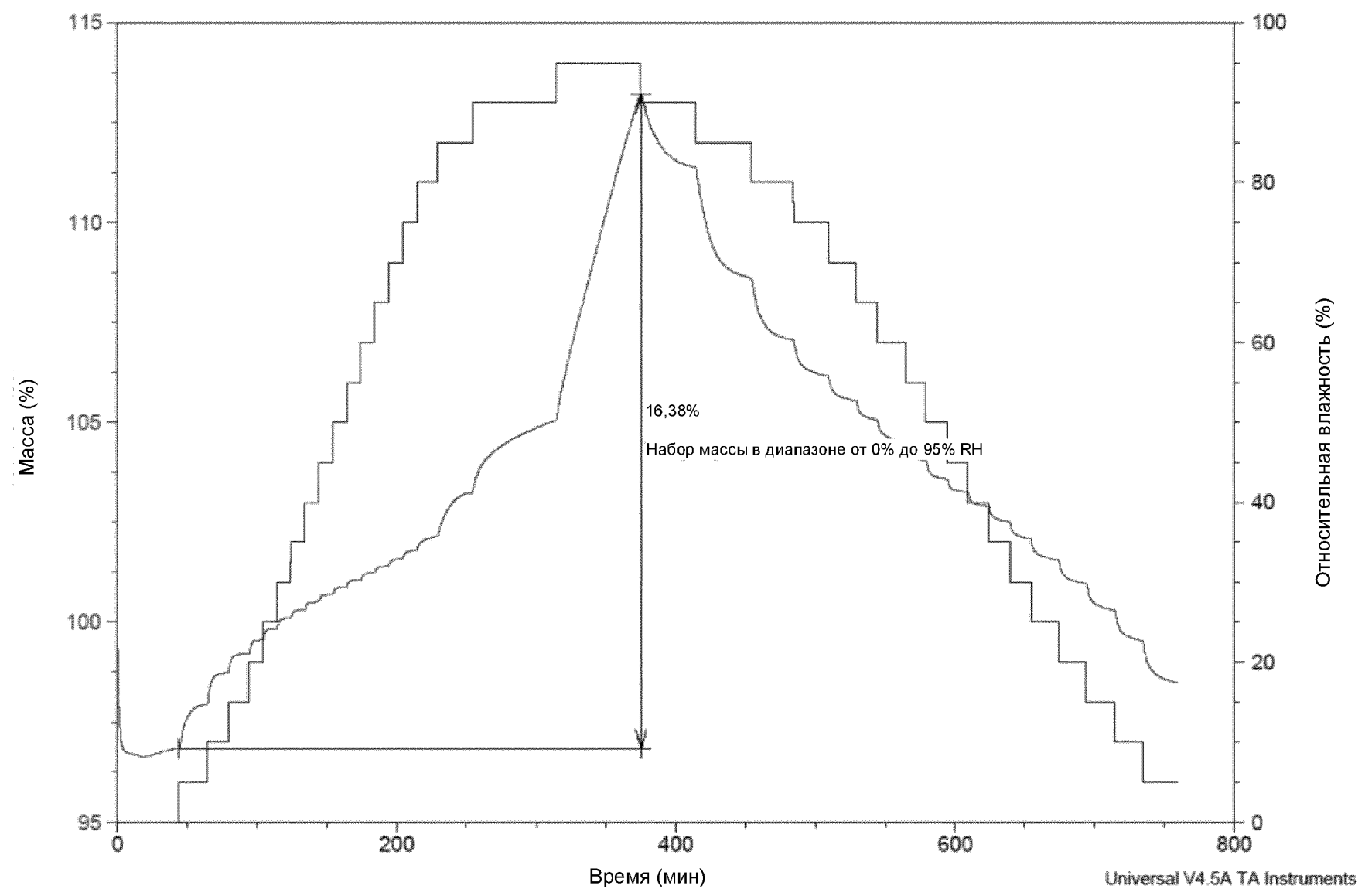


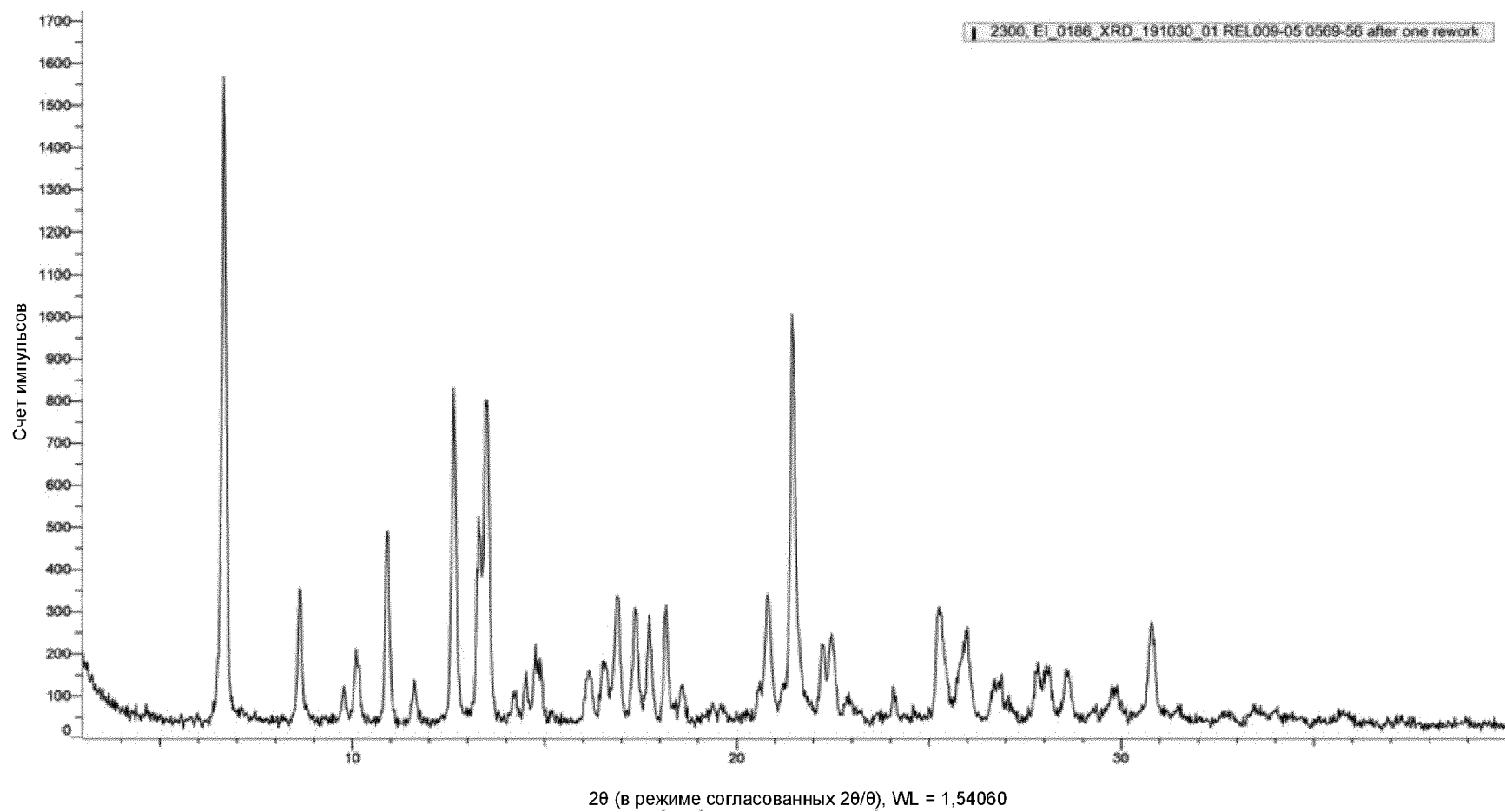
Universal V4.5A TA Instruments

Фиг. 8С

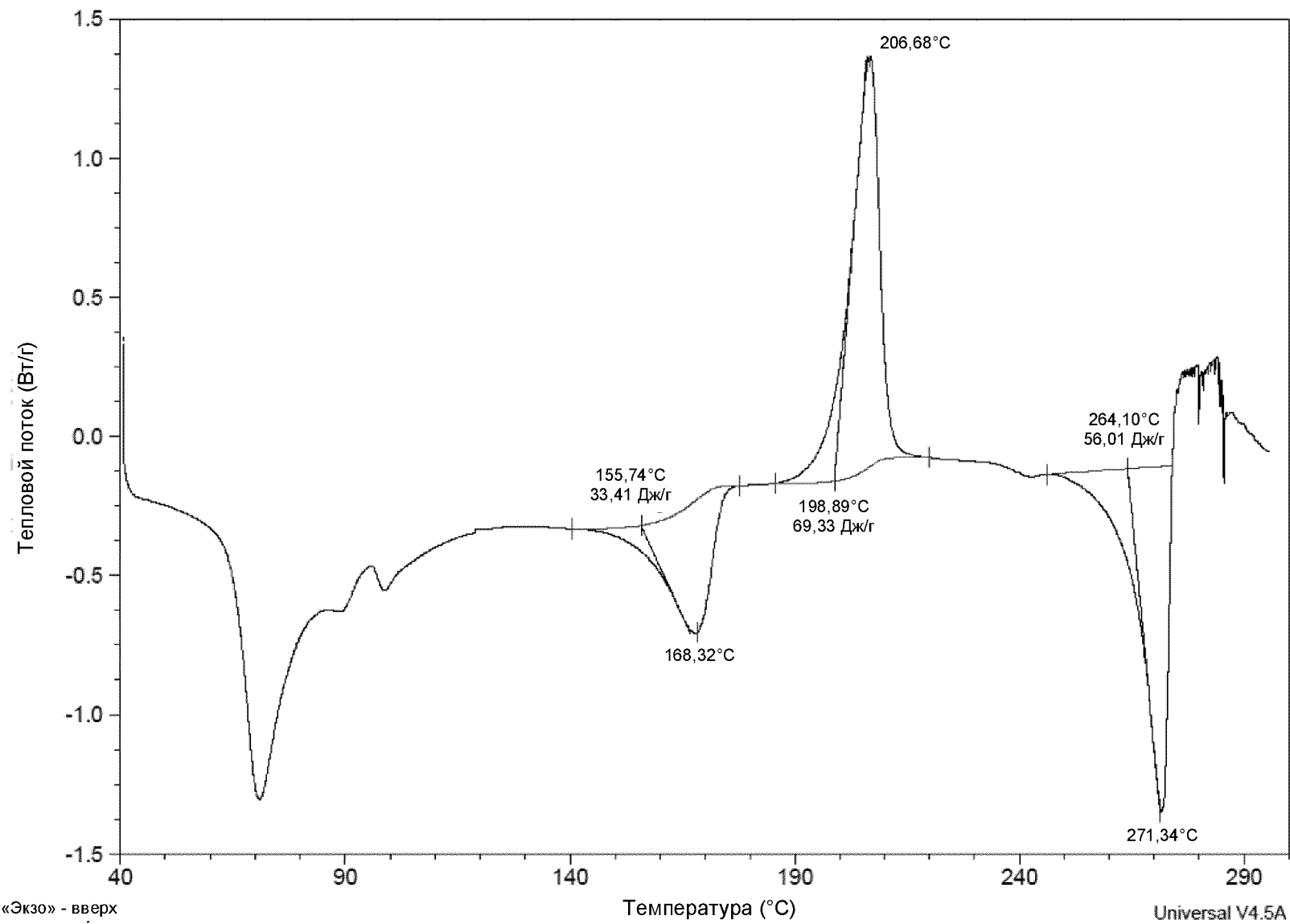


Фиг. 8D

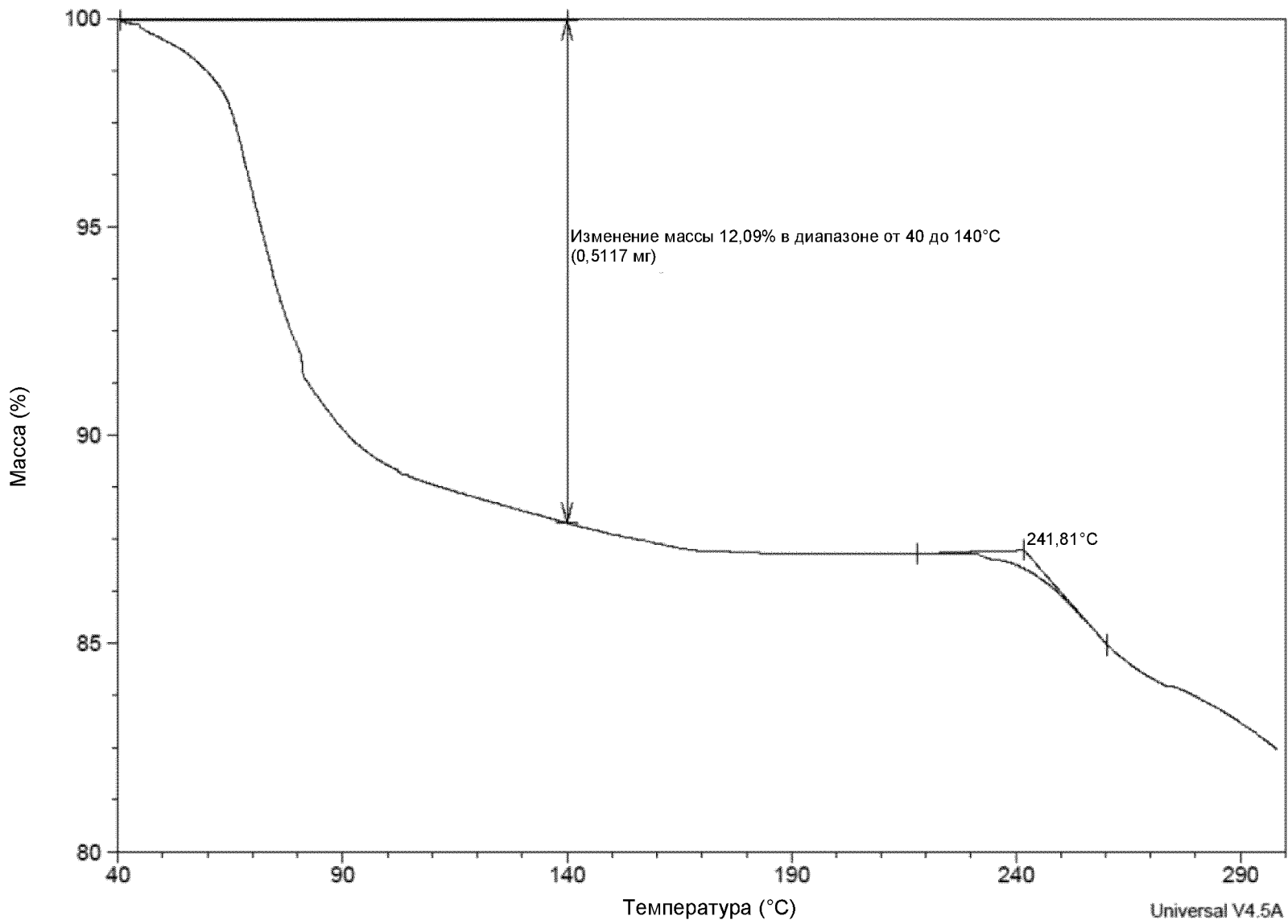




Фиг. 9А

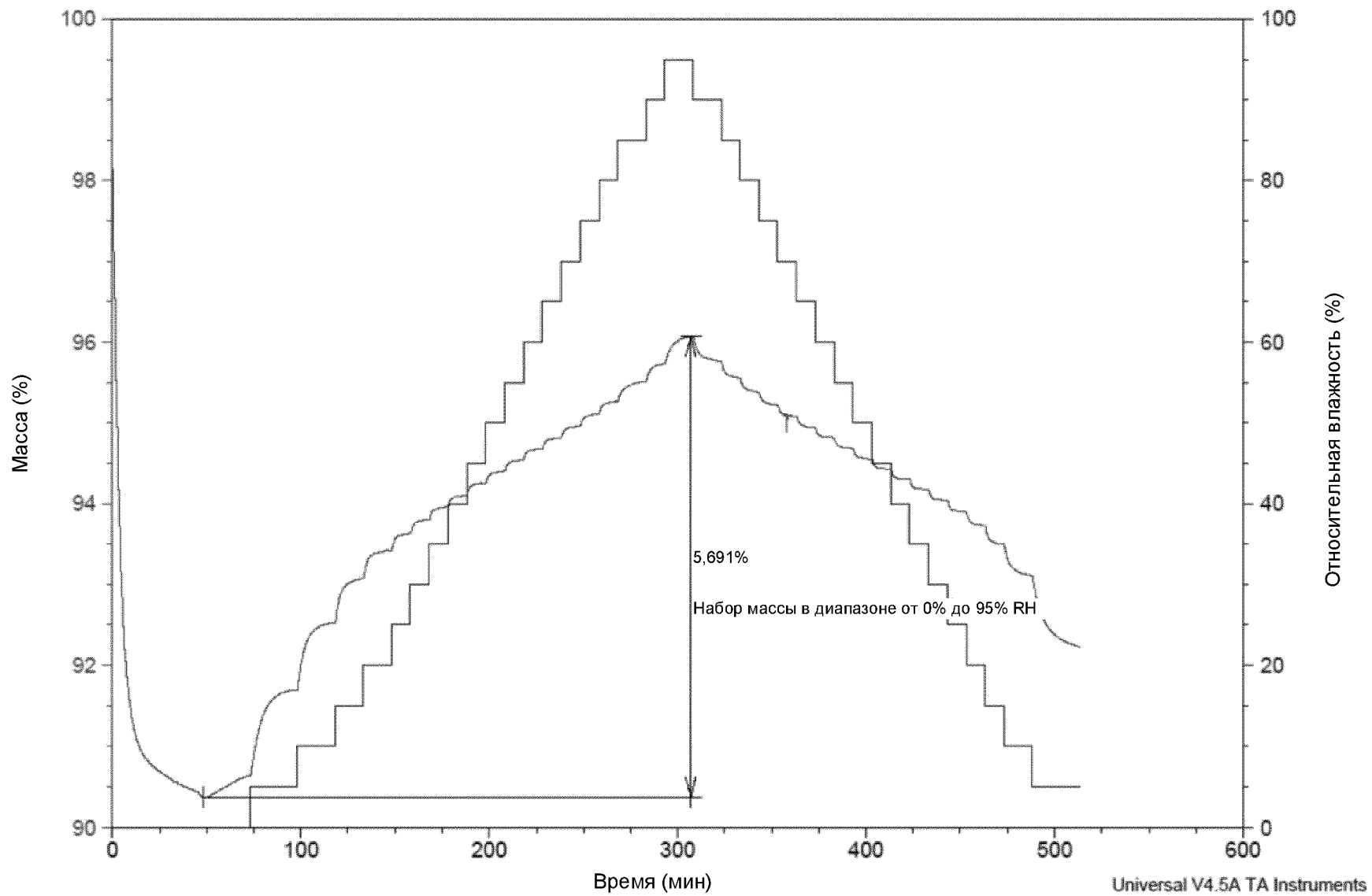


Фиг. 9В



Universal V4.5A TA Instruments

Фиг. 9С



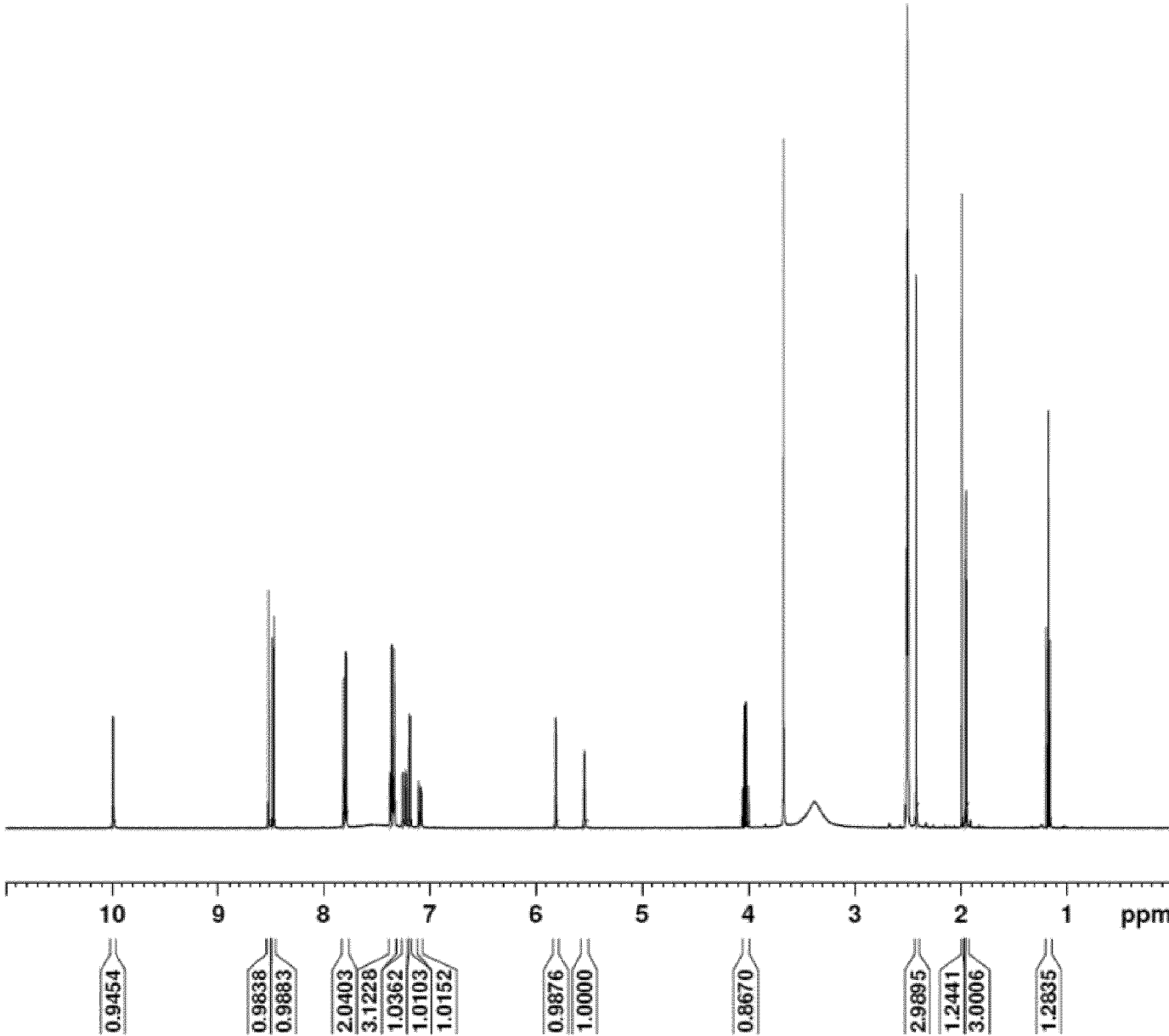
Фиг. 9Д



Current Data Parameters  
NAME 22November2019-161311-DHSL164866N1.smr  
EXPNO 10  
PROCNO 1

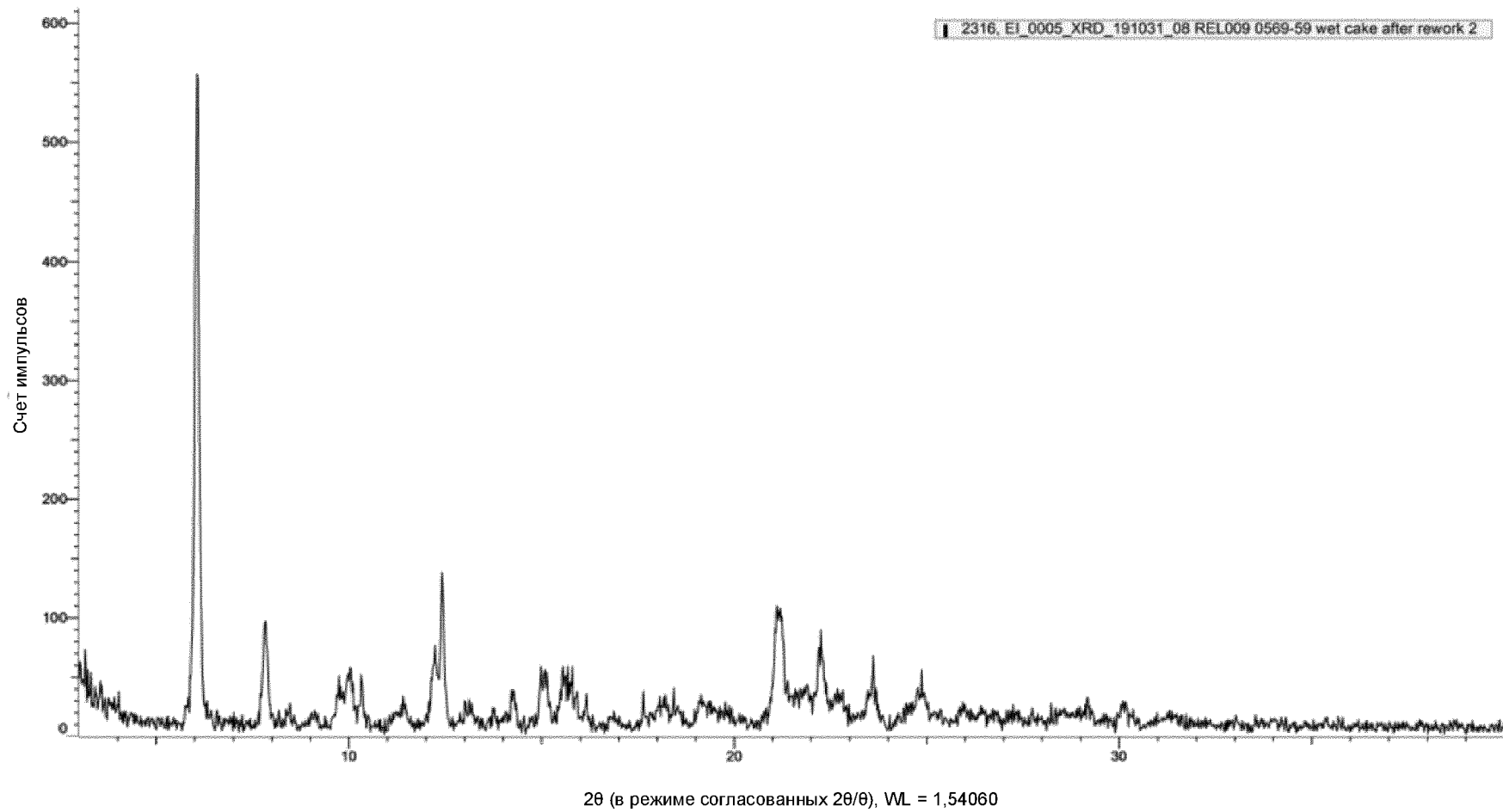
F2 - Acquisition Parameters  
INSTRUM spect  
PROBHD zgpg30\_0040  
PULPROG zgpg30  
TD 131072  
SOLVENT DMSO  
NS 64  
DS 0  
SFO 1200.250 MHz  
P1 0.163399 sec  
AQ 0.432362 sec  
RG 320  
CW 41.600 usec  
CH 10.43 usec  
TE 299.1 K  
SI 0.000000 sec  
TD0 1  
FREQ 400.1324710 MHz  
NUC1 1H  
P1 14.00 usec  
P1M1 14.00199856 W

F2 - Processing parameters  
SI 131072  
SF 400.1300025 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.10 Hz  
GB 0  
PC 1.00

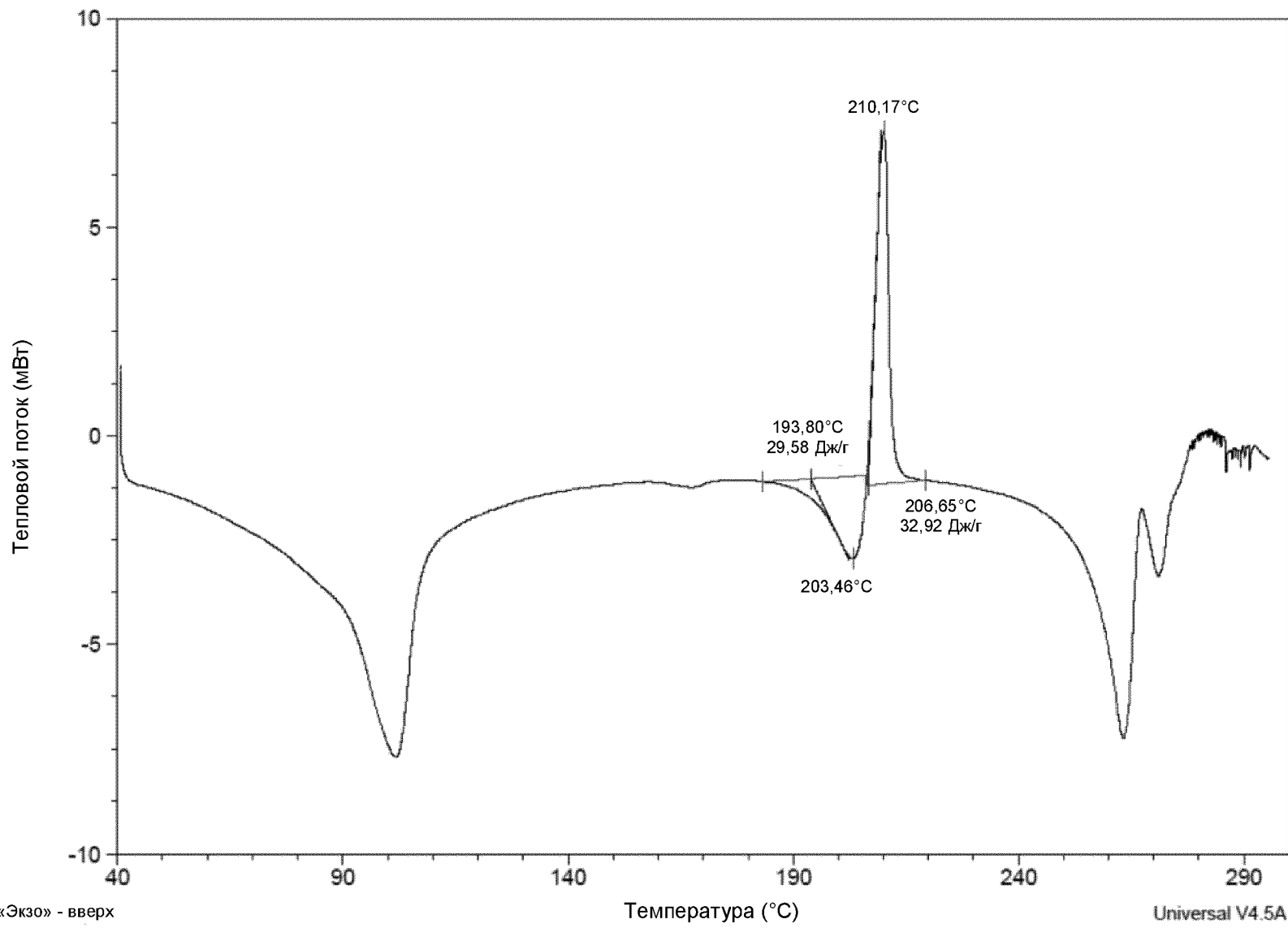


Фиг. 9Е

36/174



Фиг. 10А

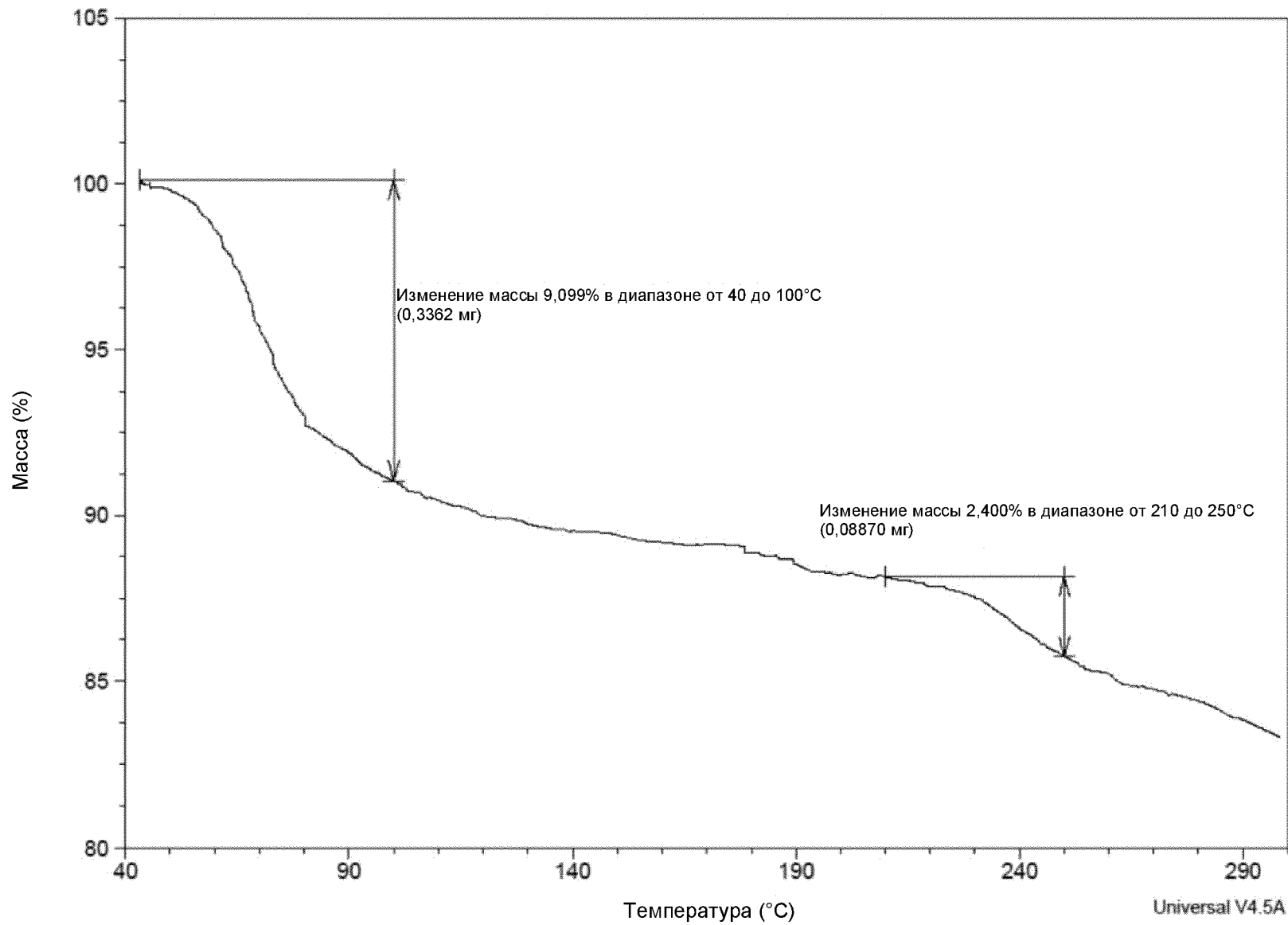


«Экзо» - вверх

Universal V4.5A TA Instruments

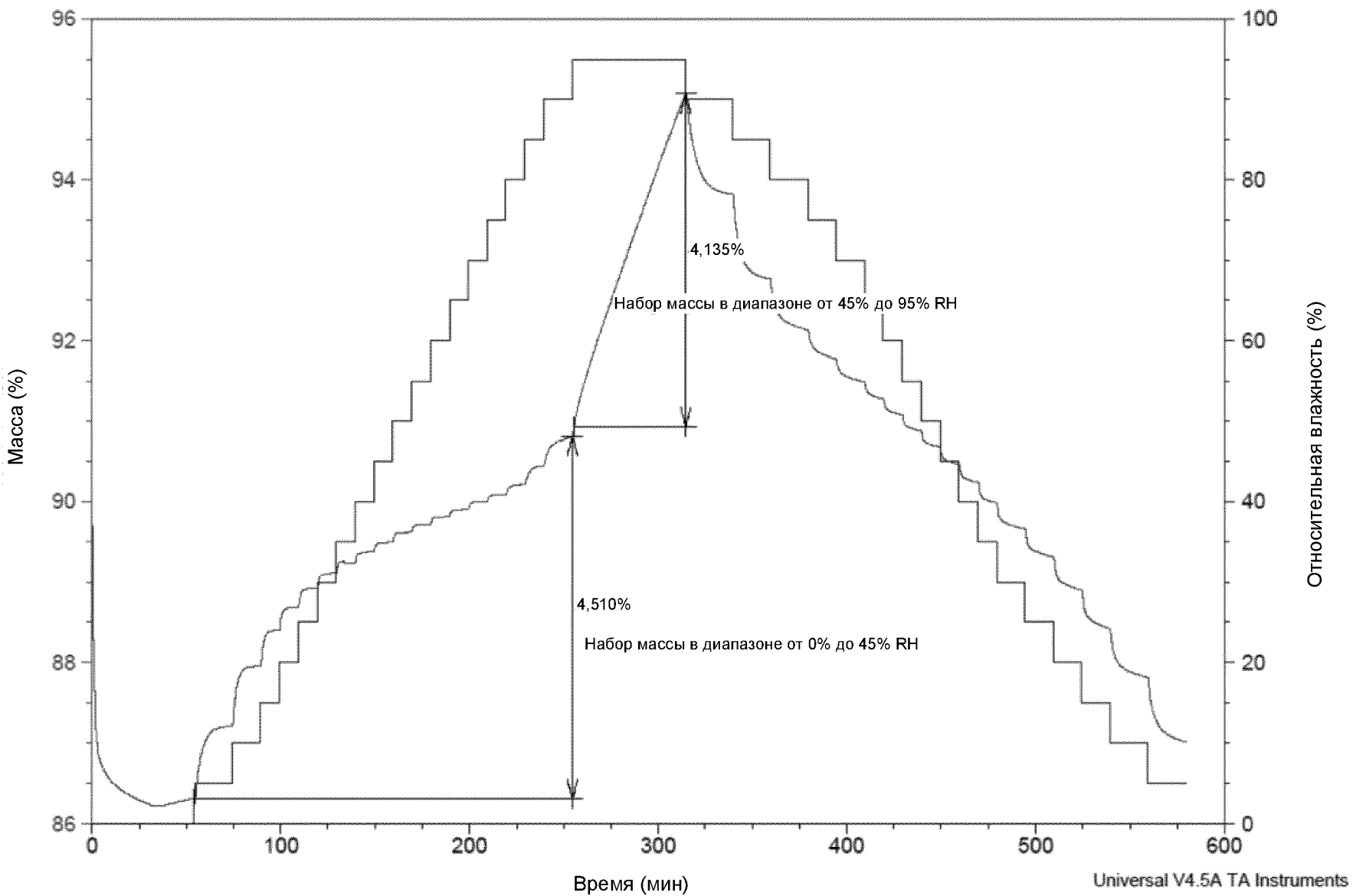
Фиг. 10В



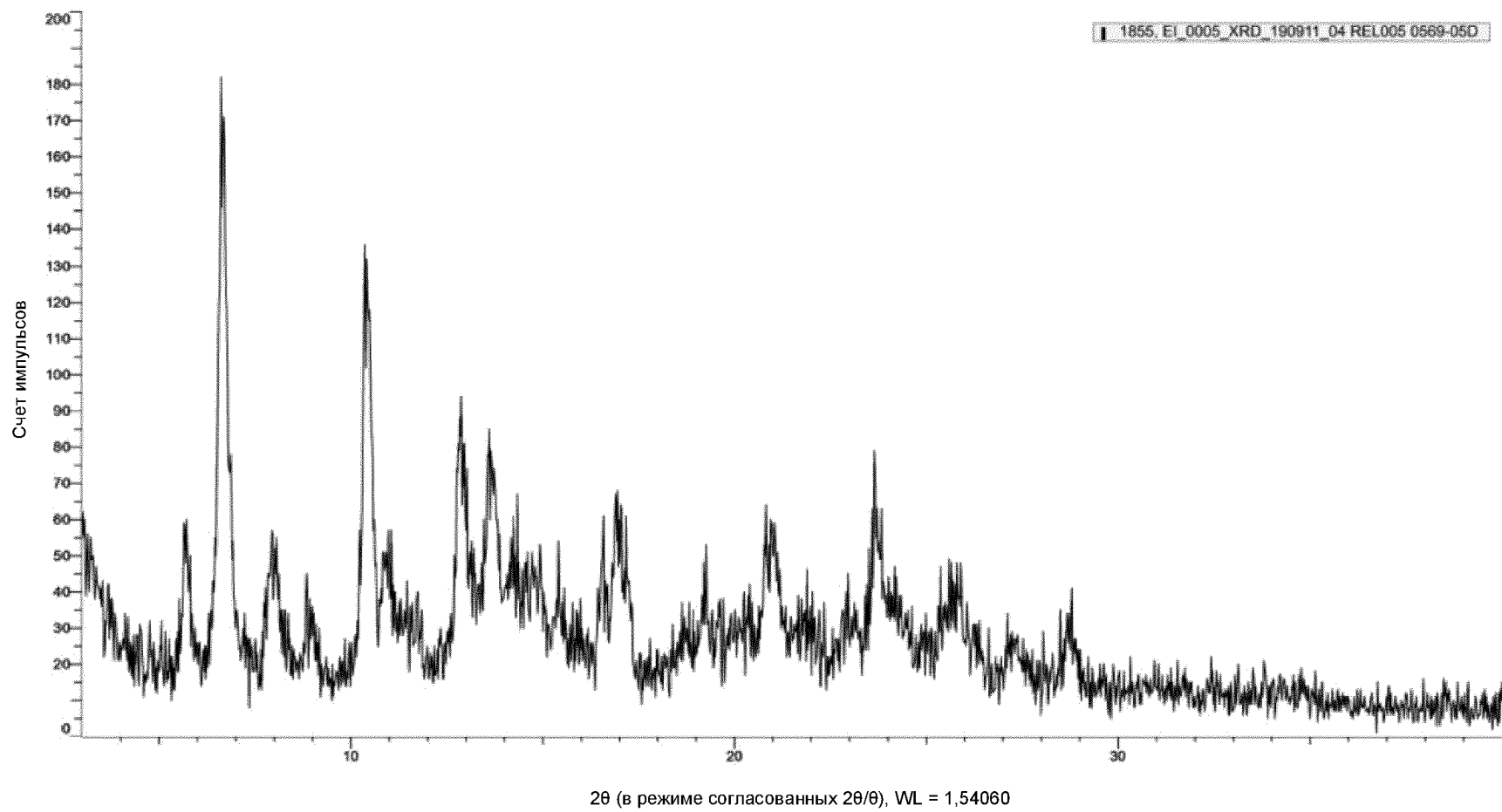


Universal V4.5A TA Instruments

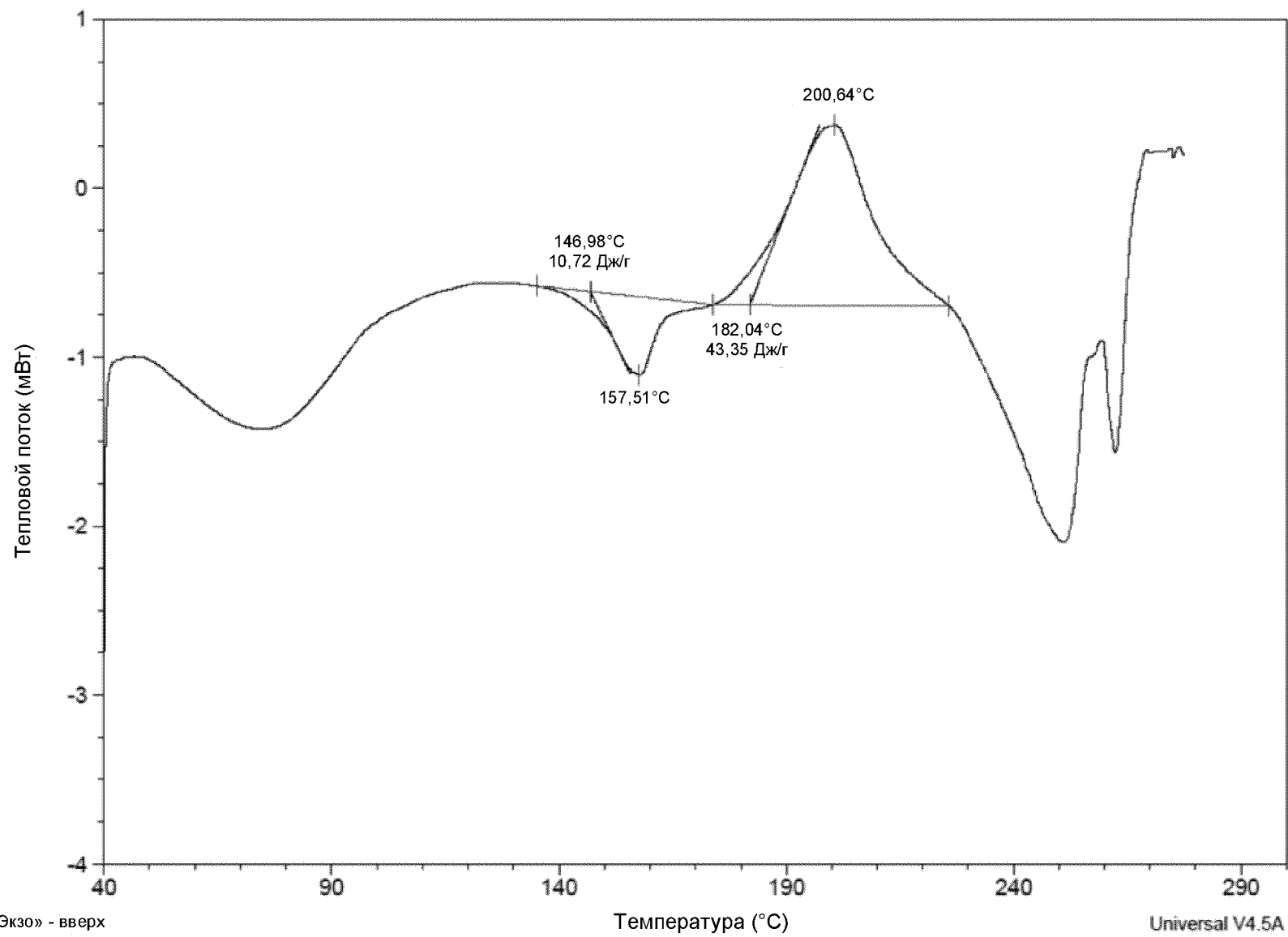
Фиг. 10С



Фиг. 10D

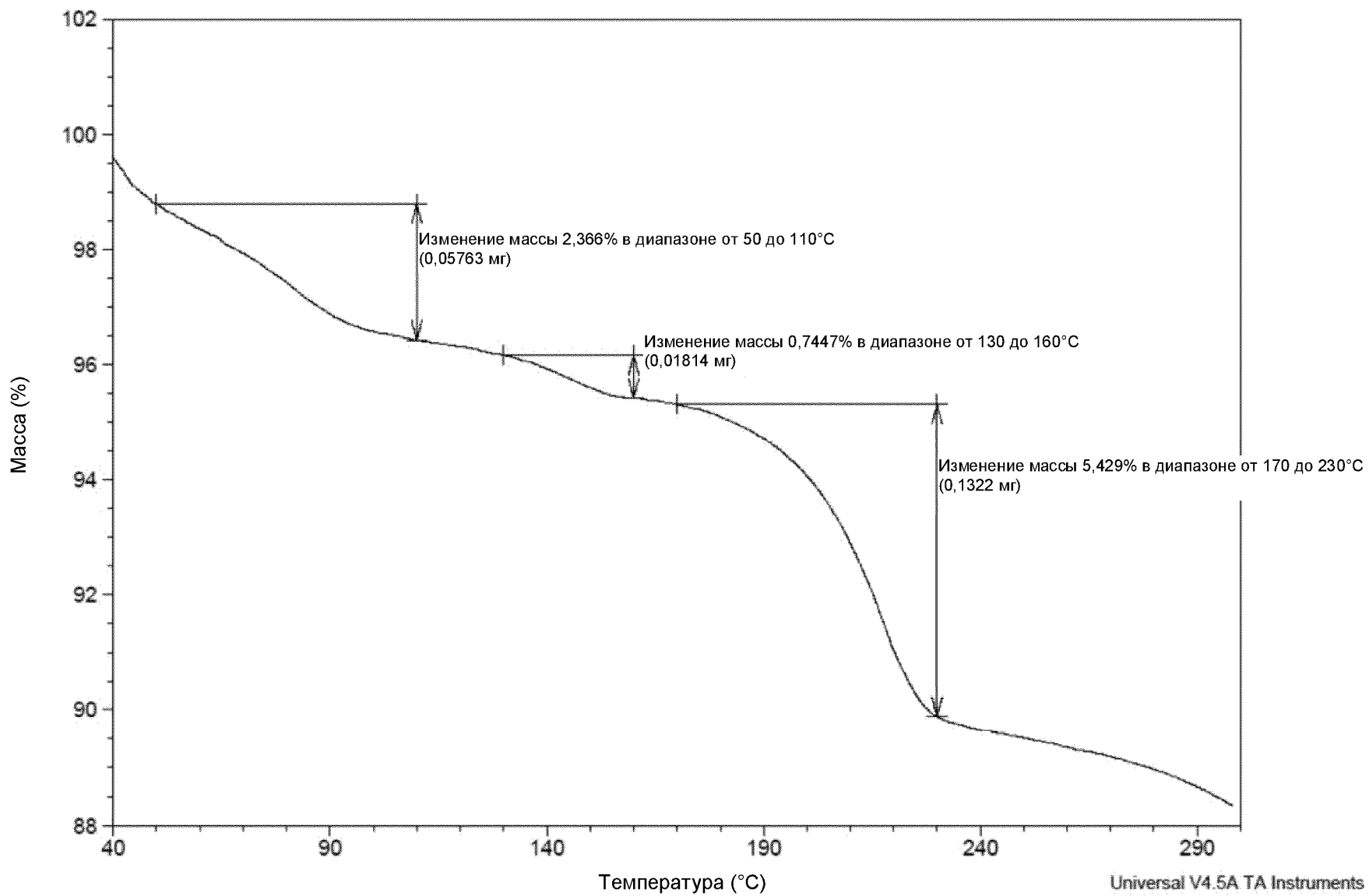


Фиг. 11А



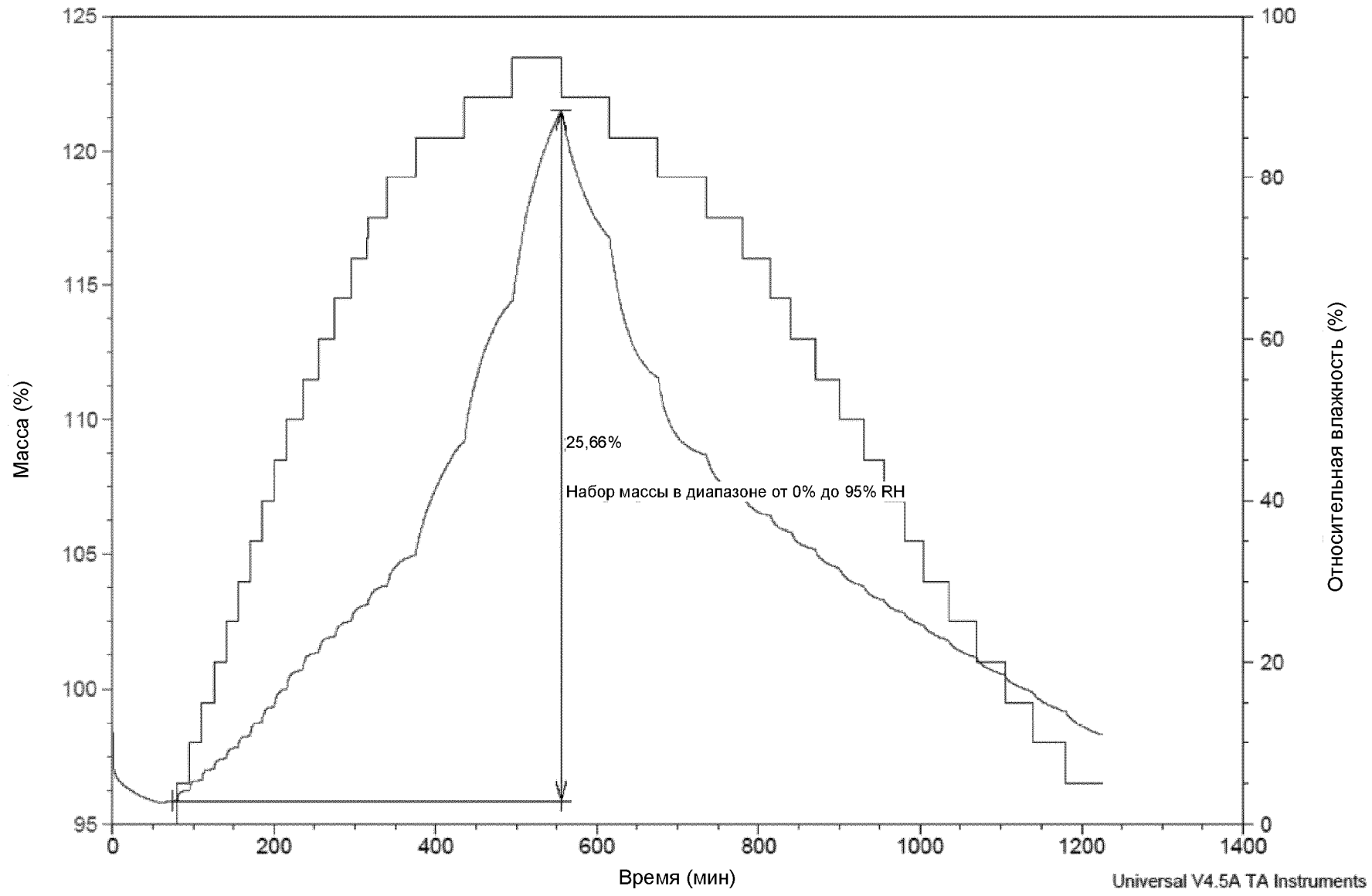
Фиг. 11В

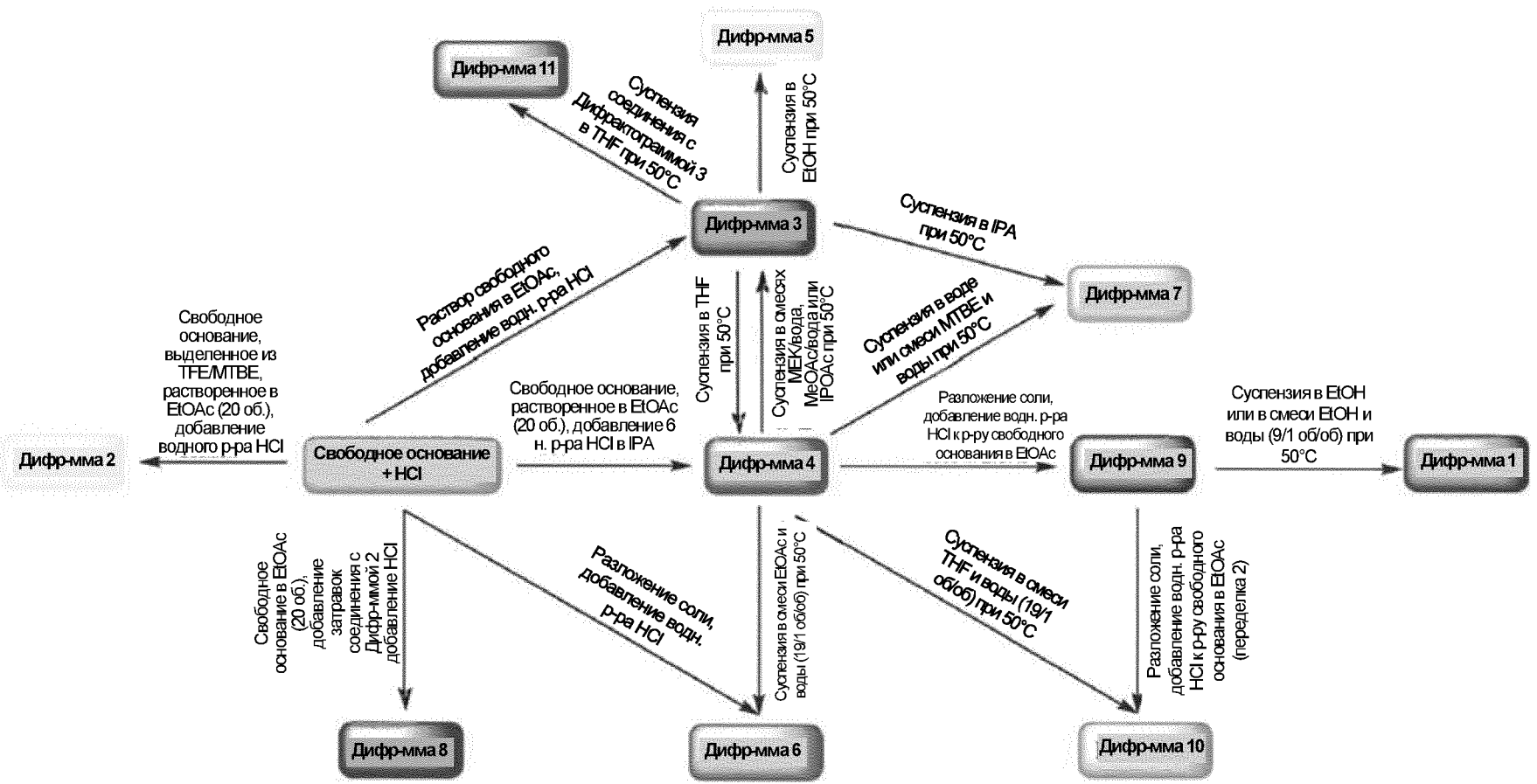
42/174



Фиг. 11С

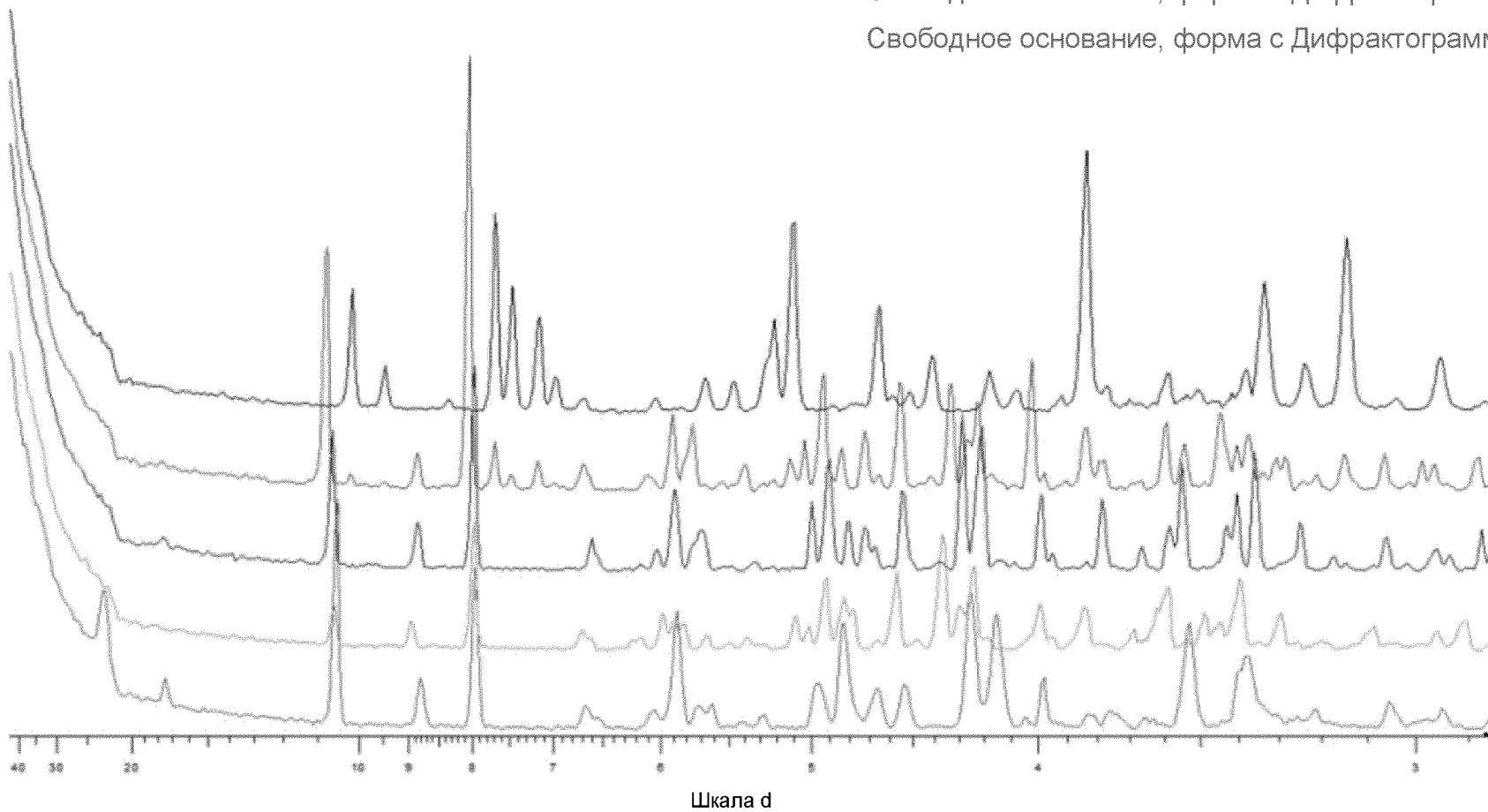
Фиг. 11D





Фиг. 12

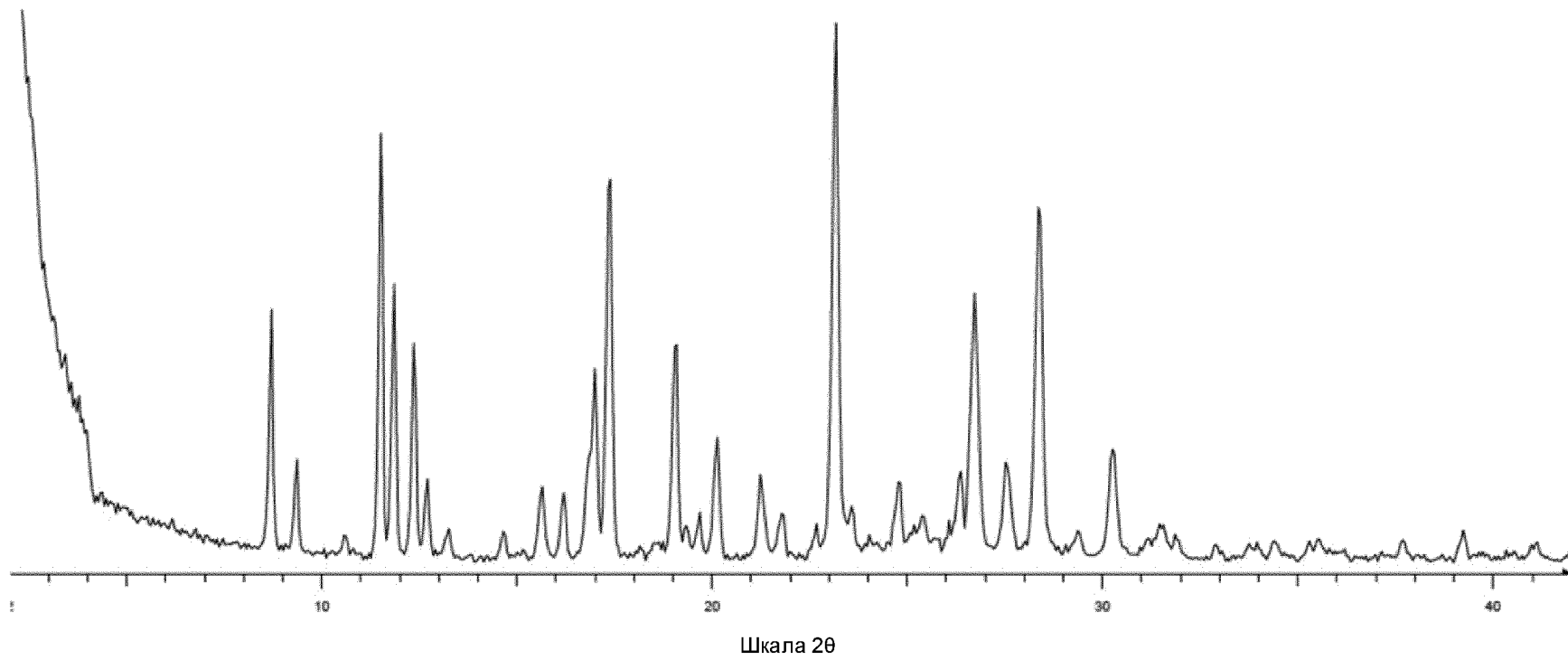
- Свободное основание, форма с Дифрактограммой 2
- Свободное основание, форма с Дифрактограммой 1
- Свободное основание, форма с Дифрактограммой 3
- Свободное основание, форма с Дифрактограммой 4
- Свободное основание, форма с Дифрактограммой 5

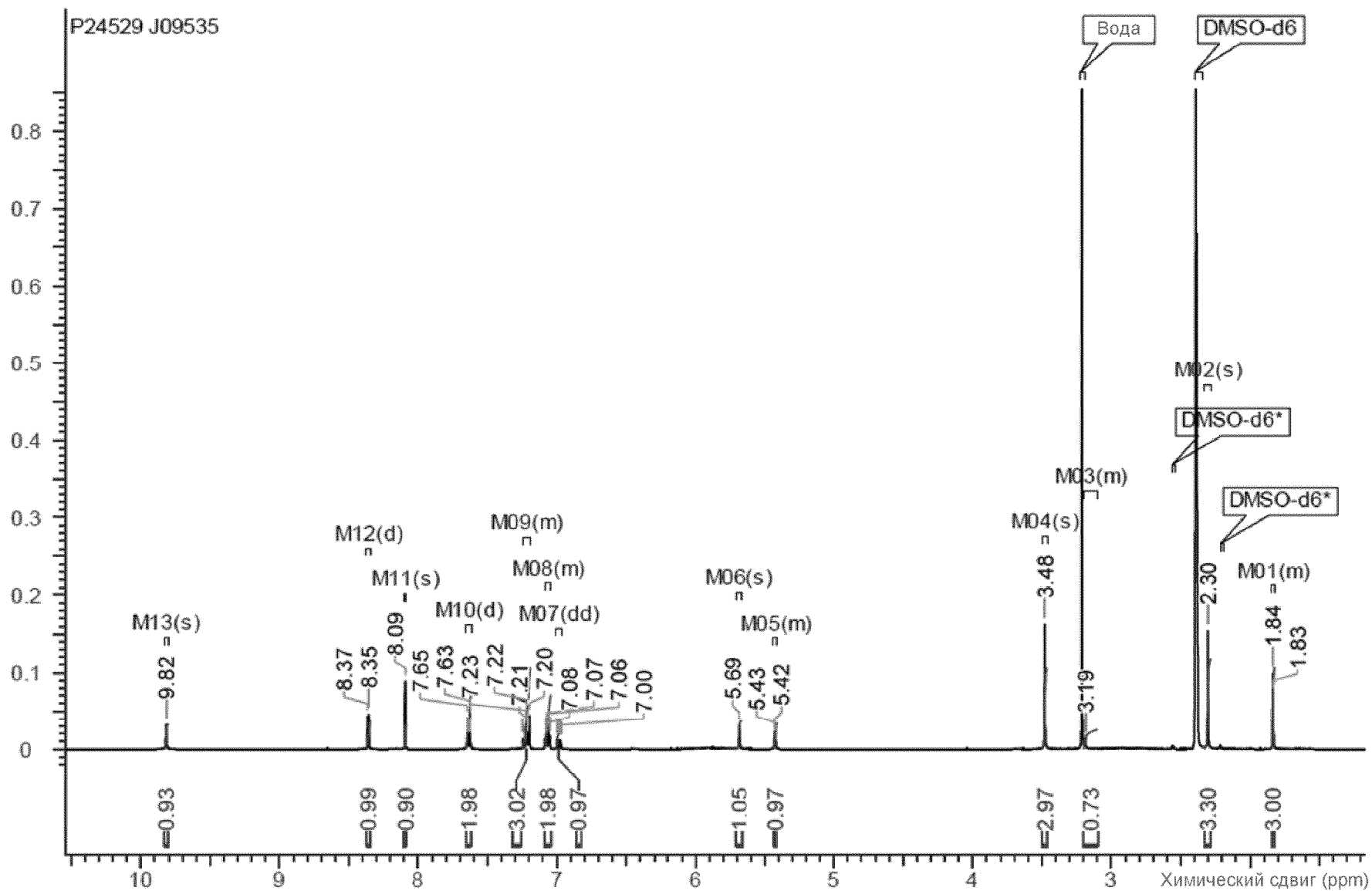


Фиг. 13А

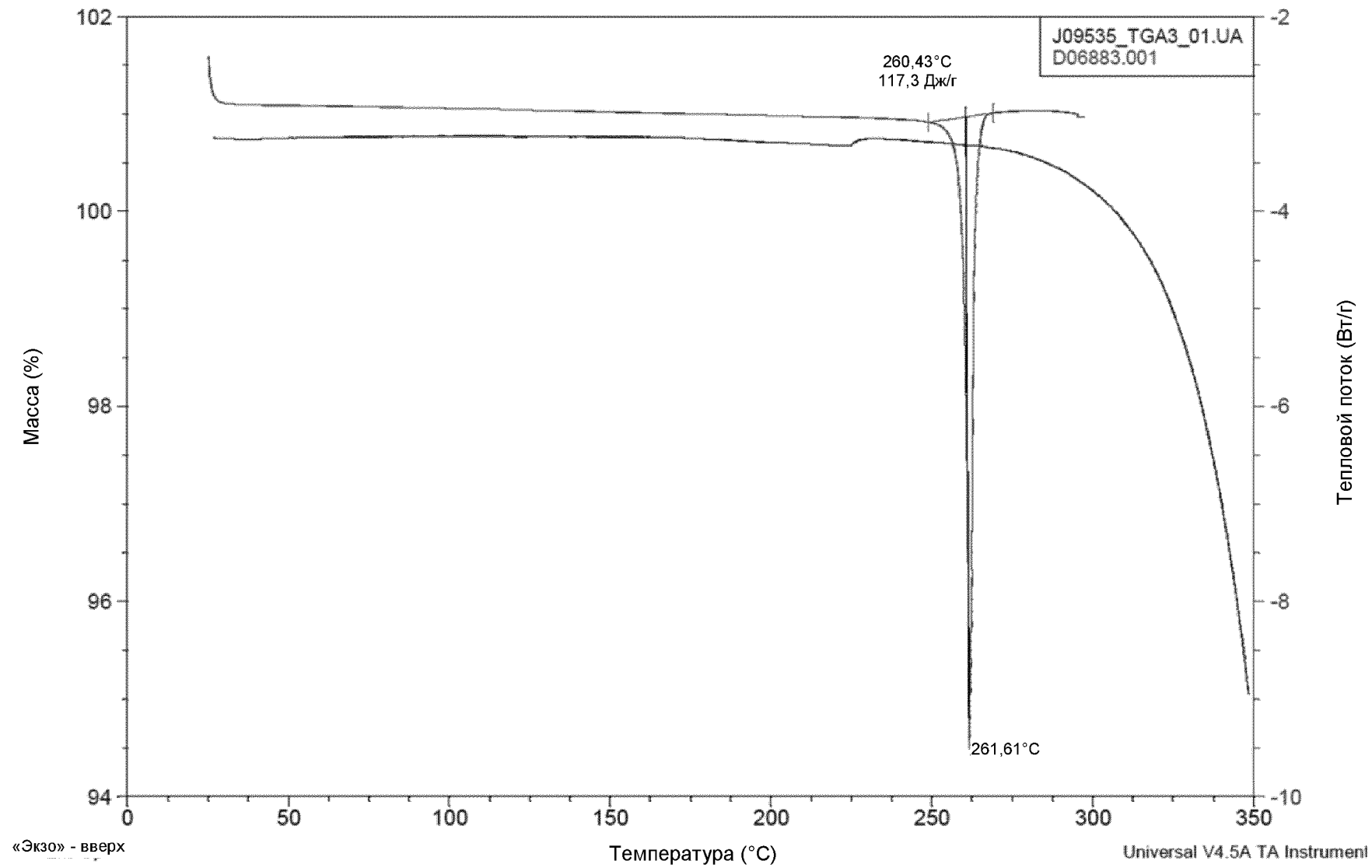


Фиг. 13В



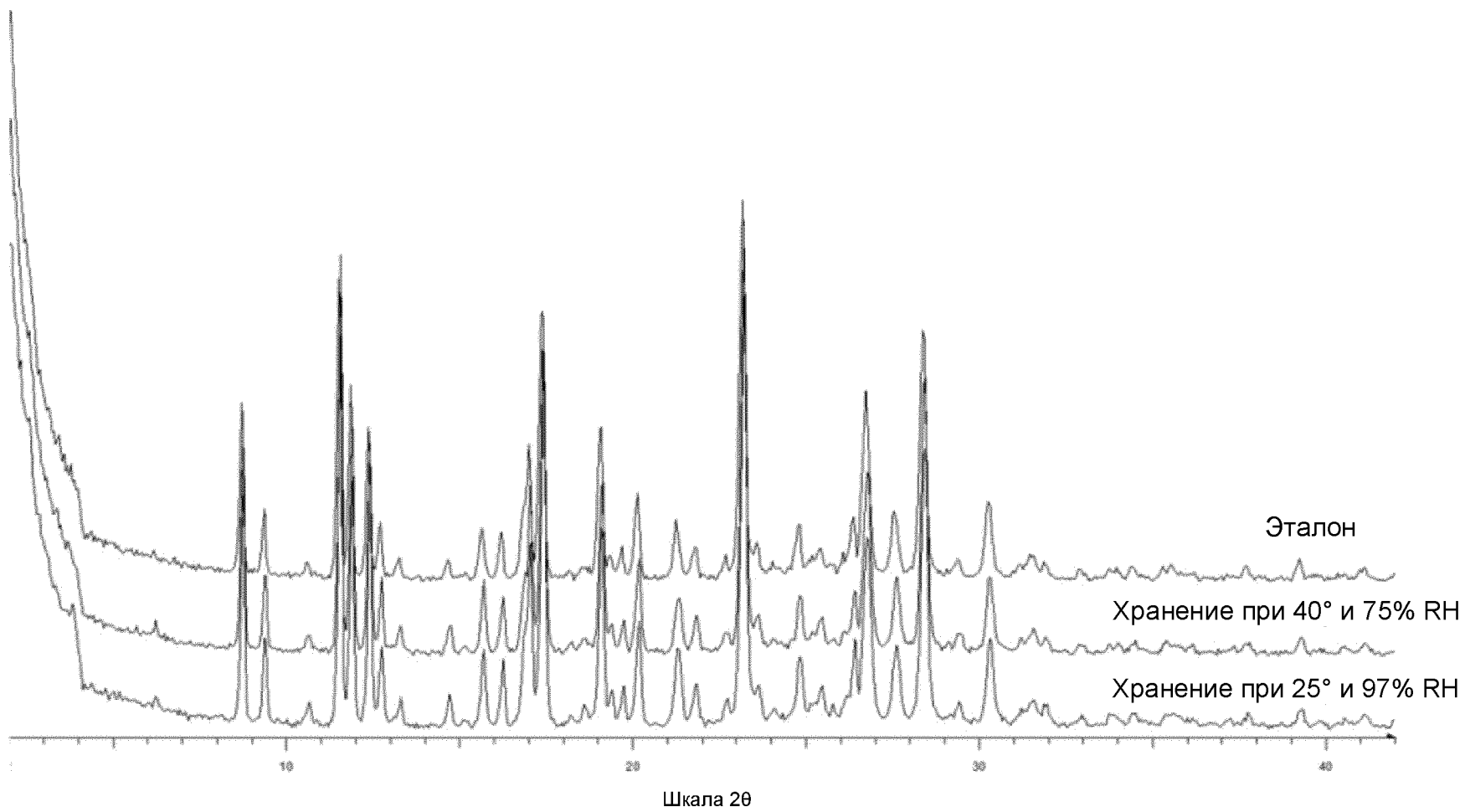


Фиг. 13С



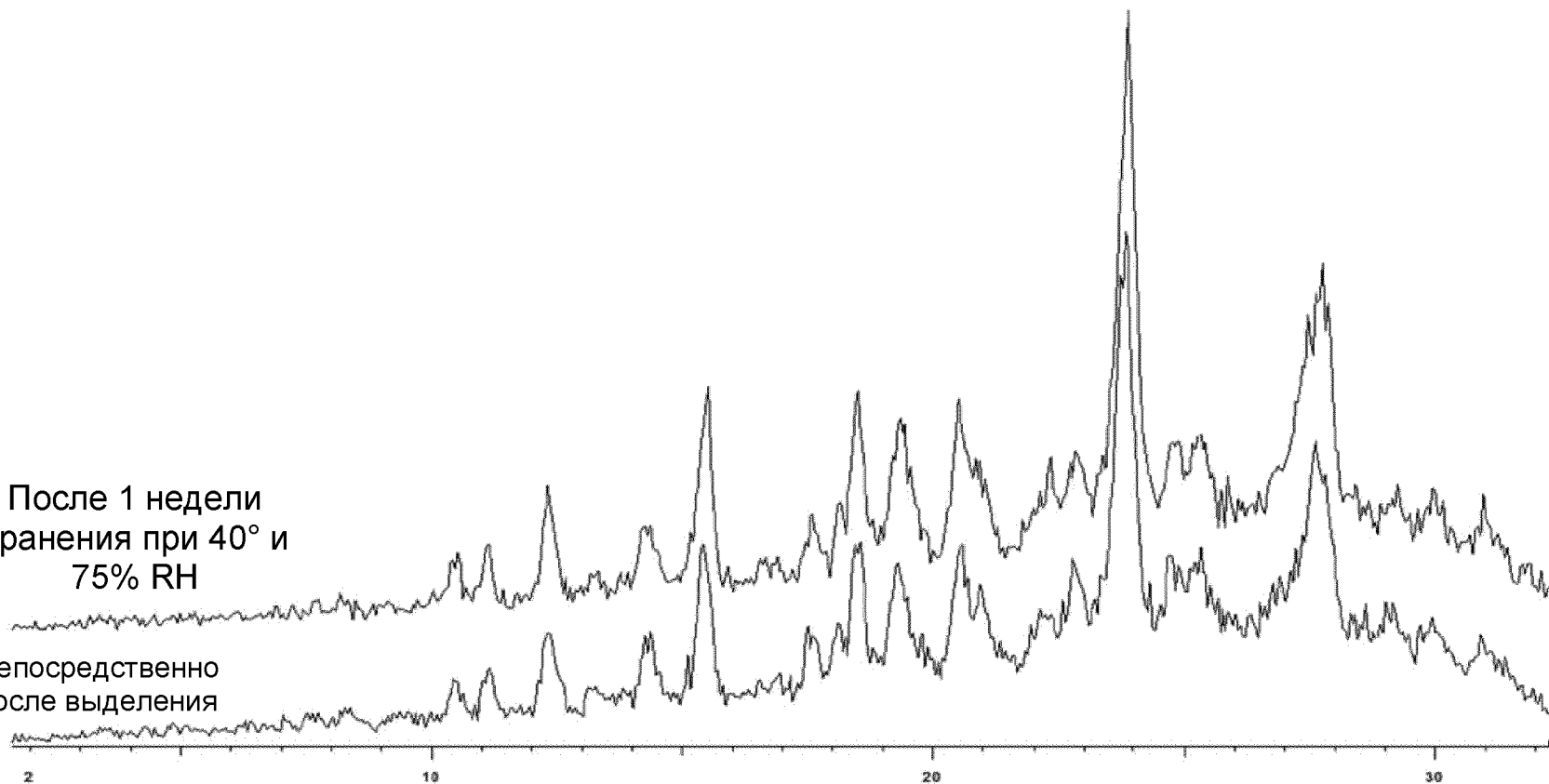
Фиг. 13Д

Фиг. 13Е



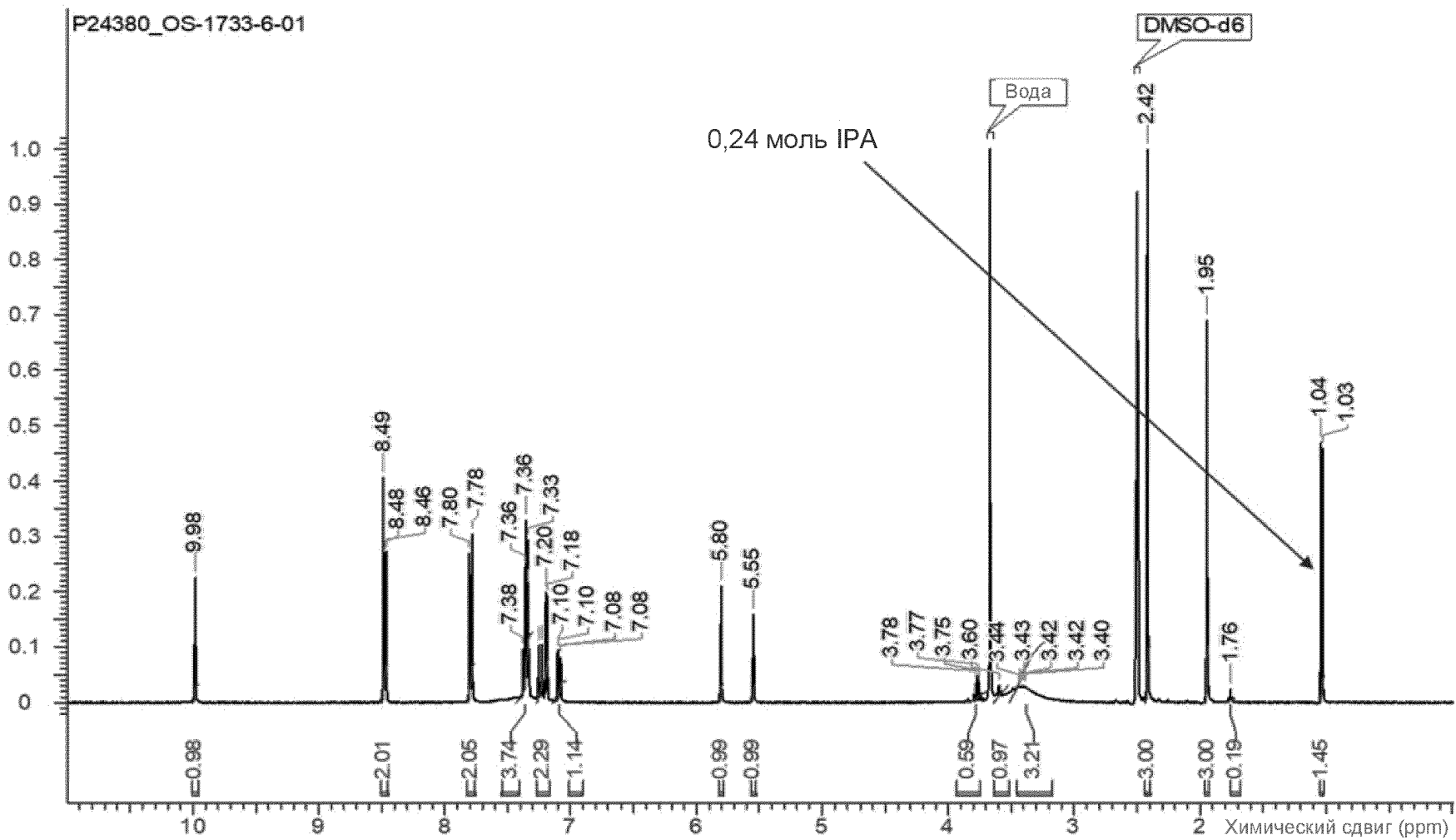
После 1 недели  
хранения при 40° и  
75% RH

Непосредственно  
после выделения

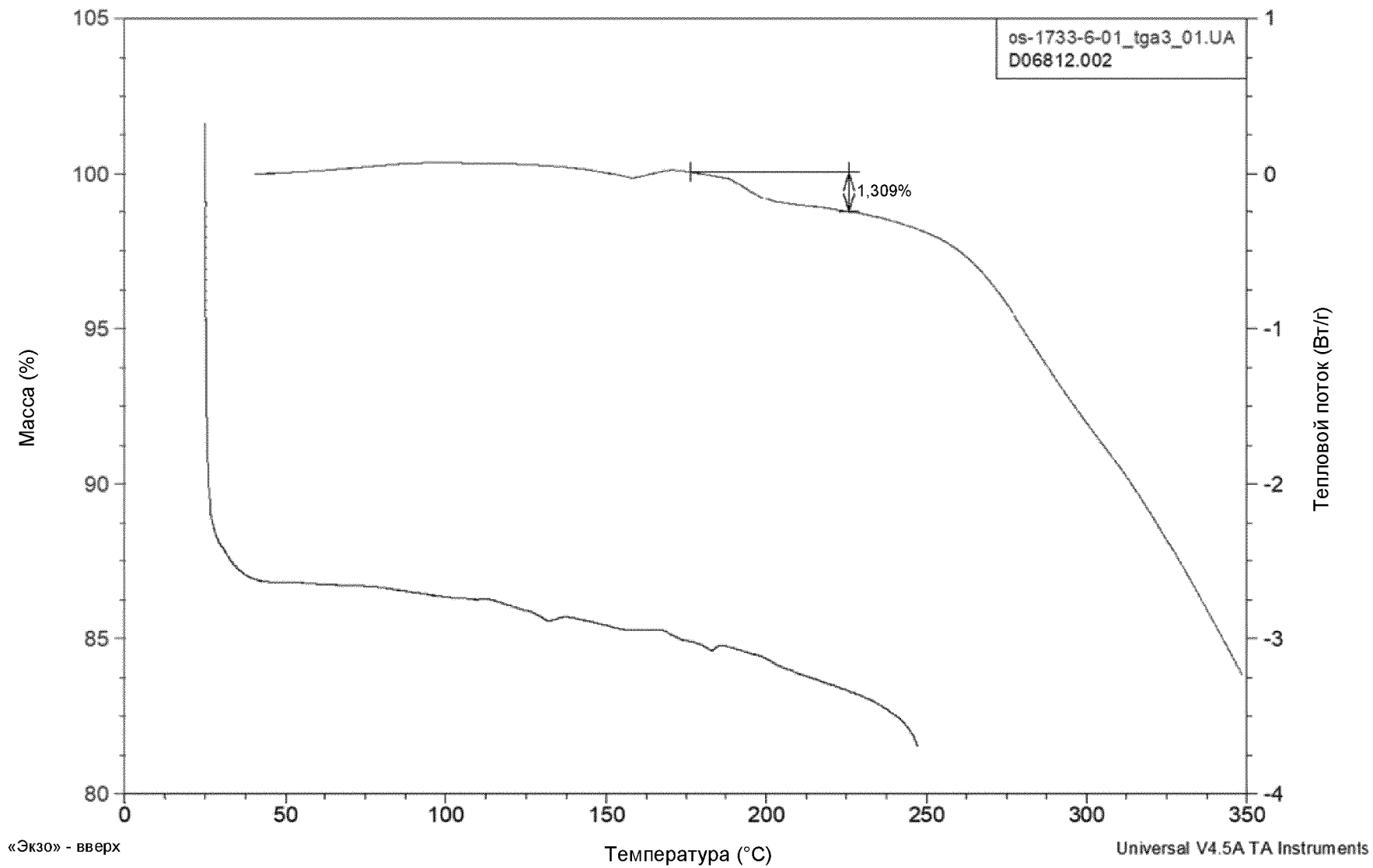


Шкала 2θ

Фиг. 14А



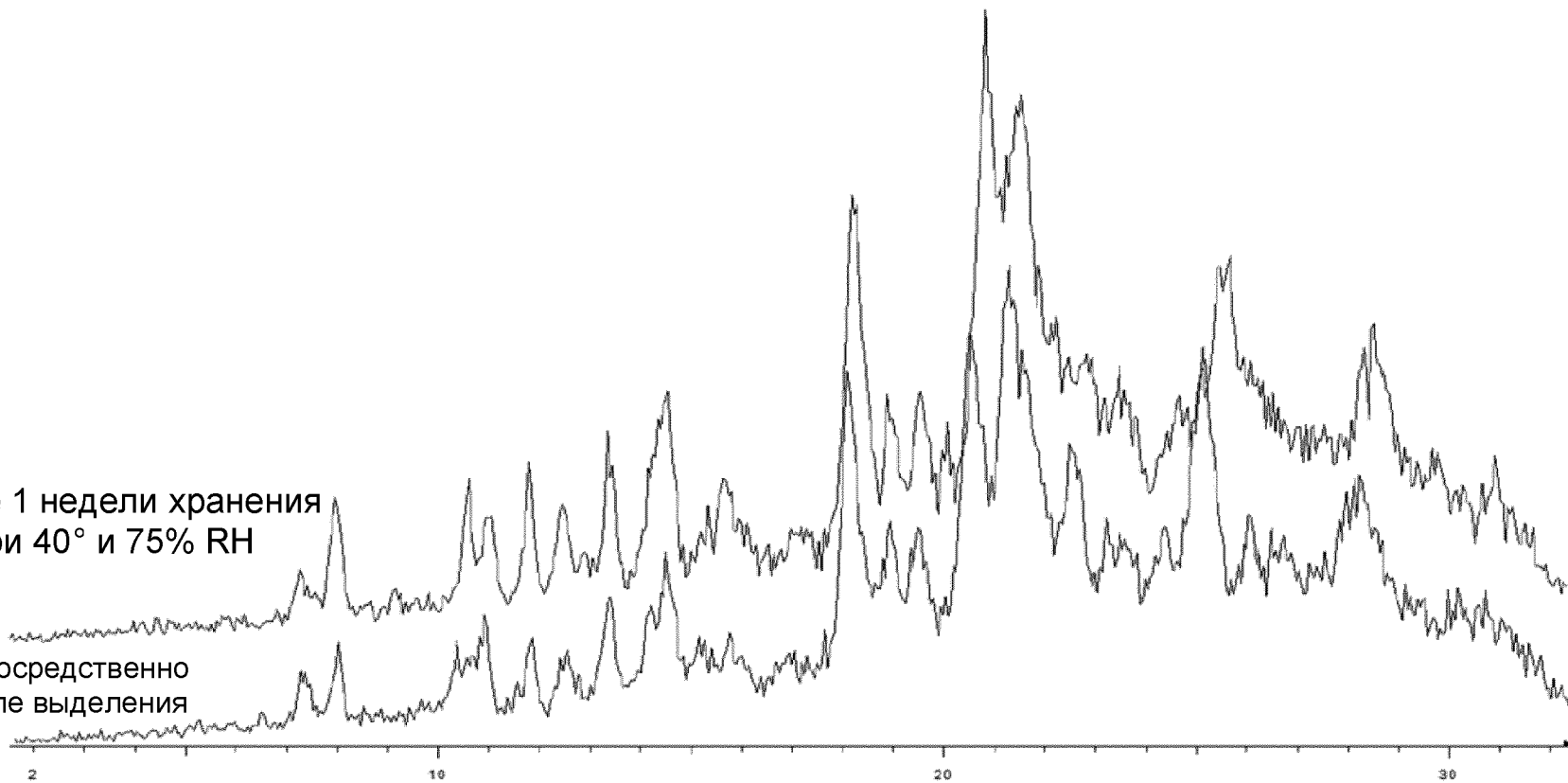
Фиг. 14В



Фиг. 14С

После 1 недели хранения  
при 40° и 75% RH

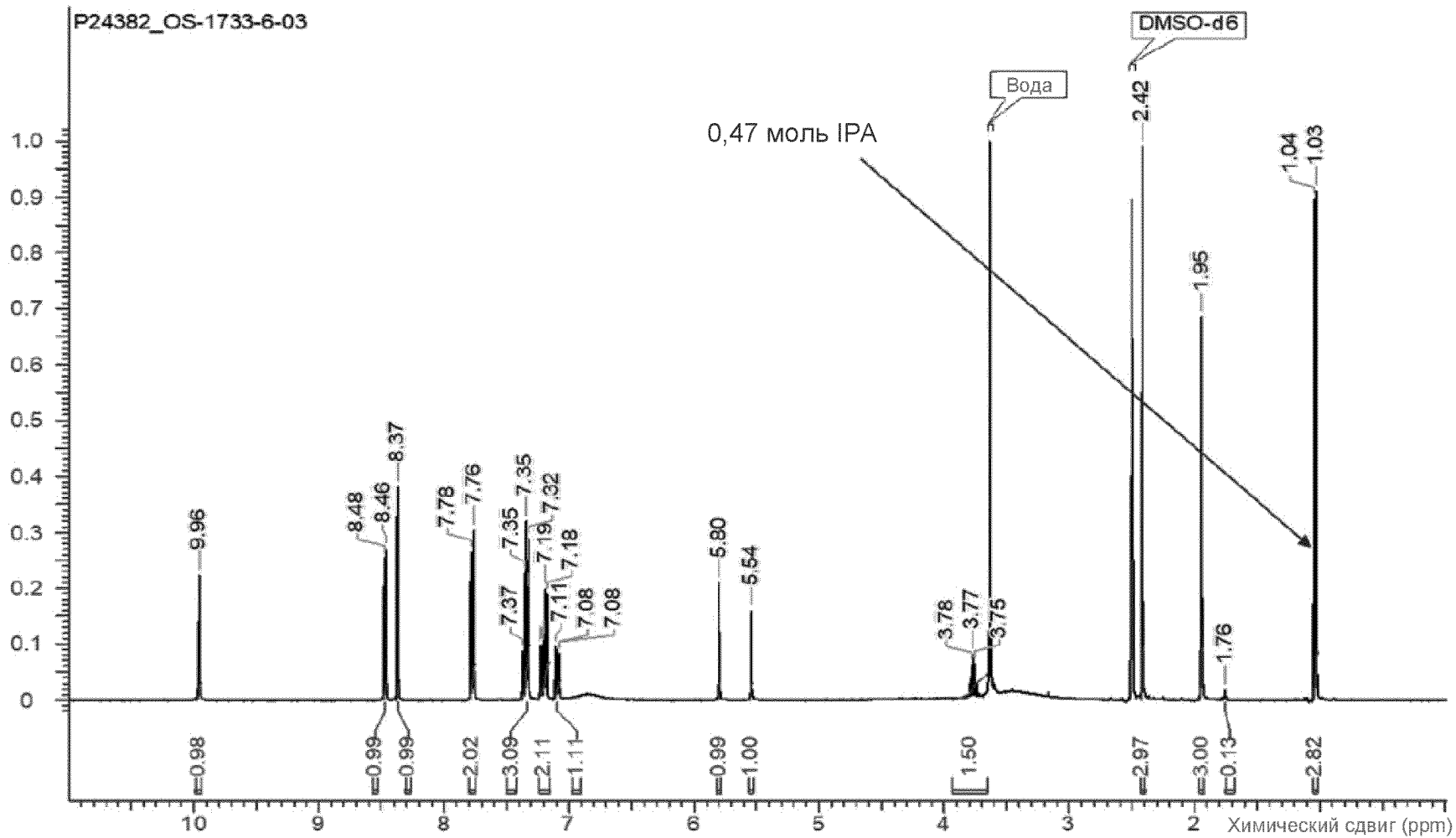
Непосредственно  
после выделения



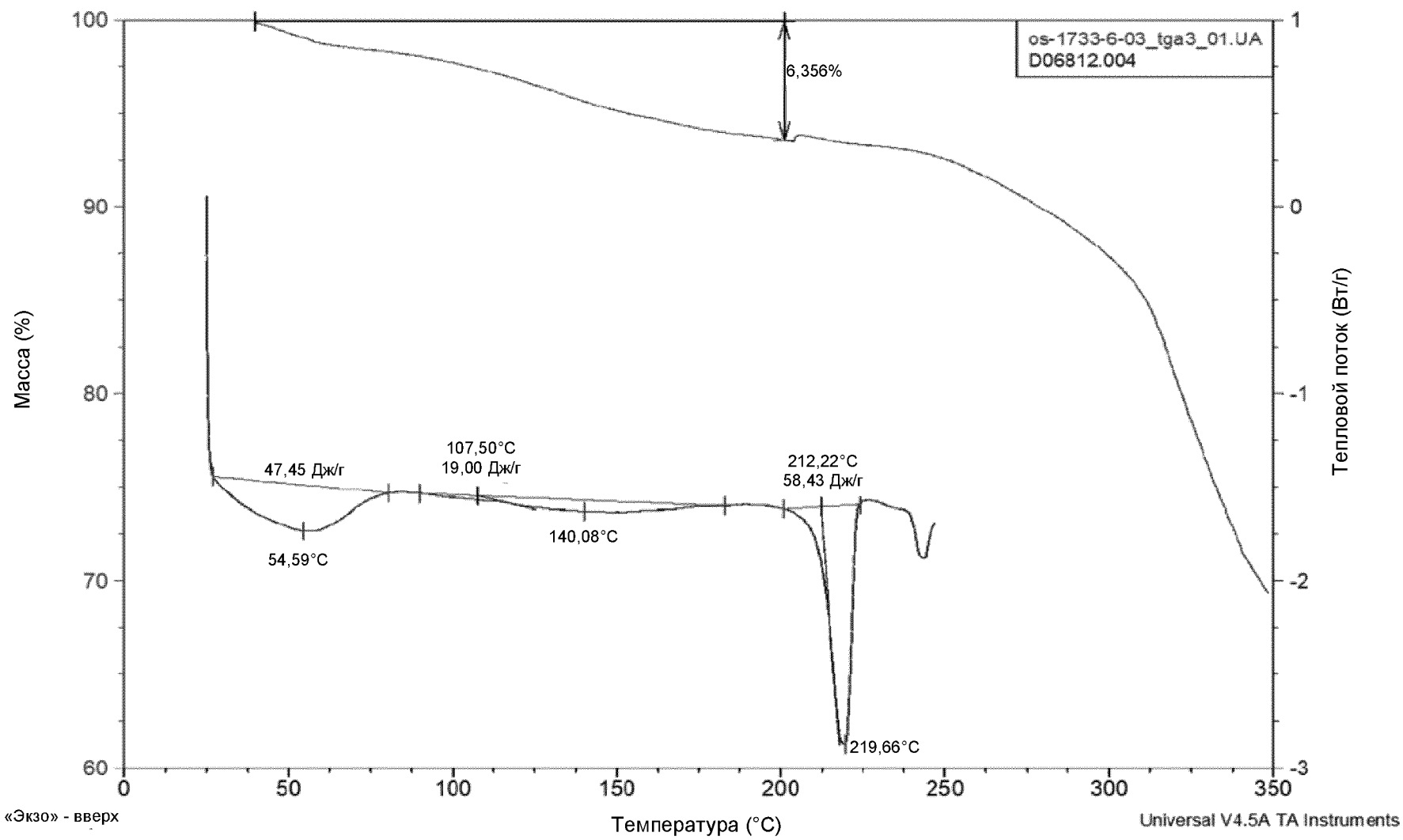
Шкала 2θ

Фиг. 15А





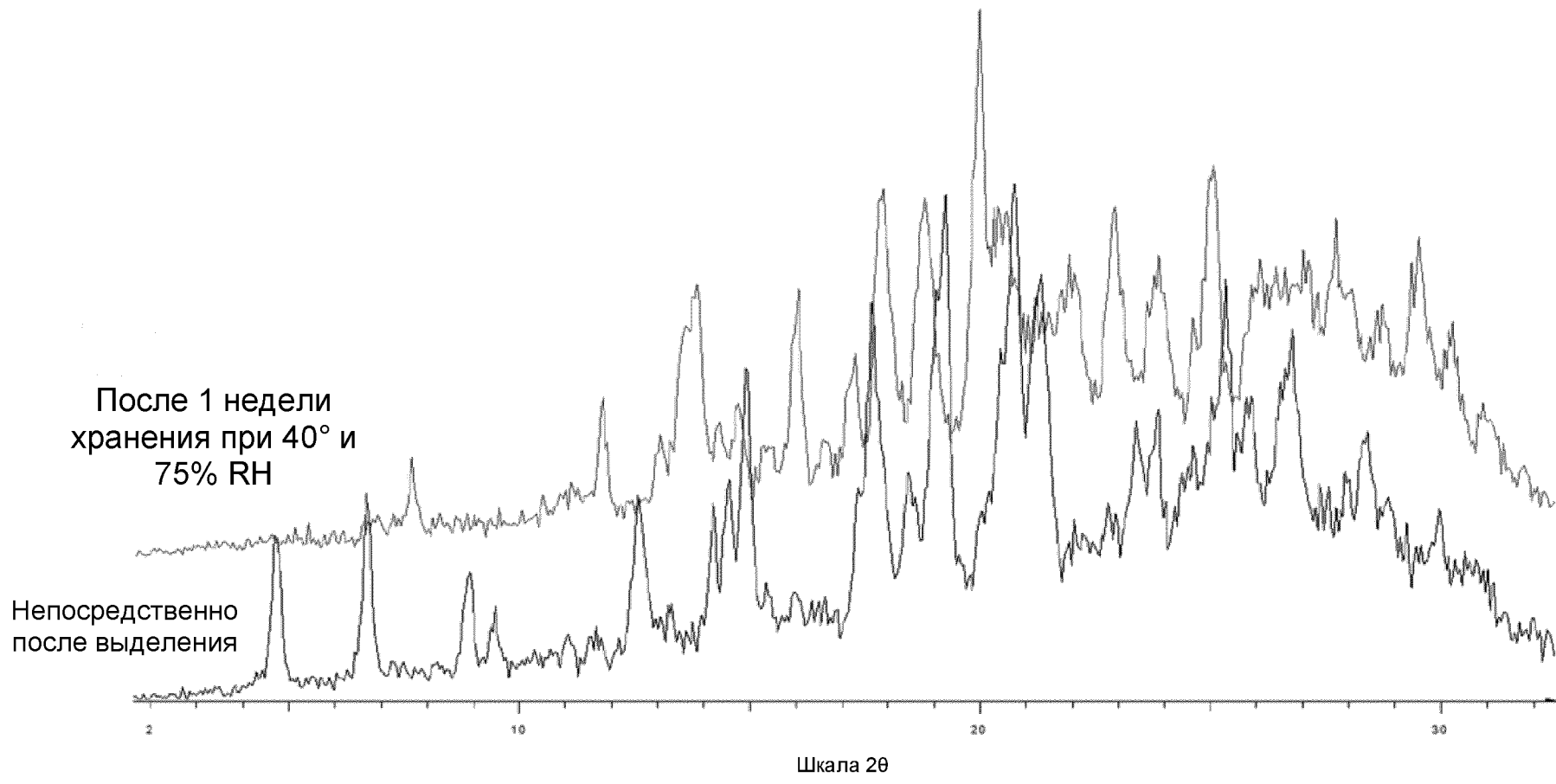
Фиг. 15В



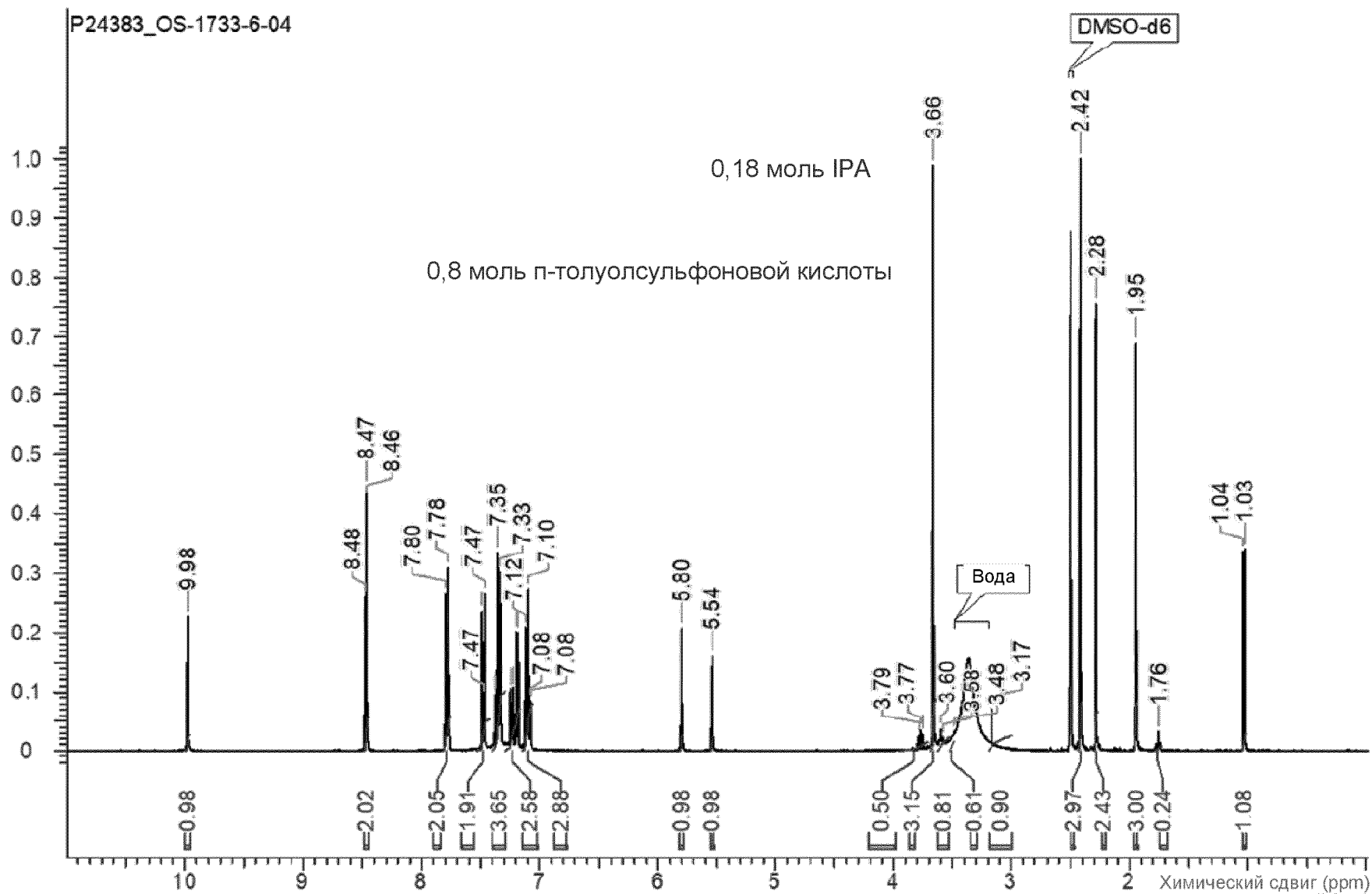
Фиг. 15С

«Экзо» - вверх

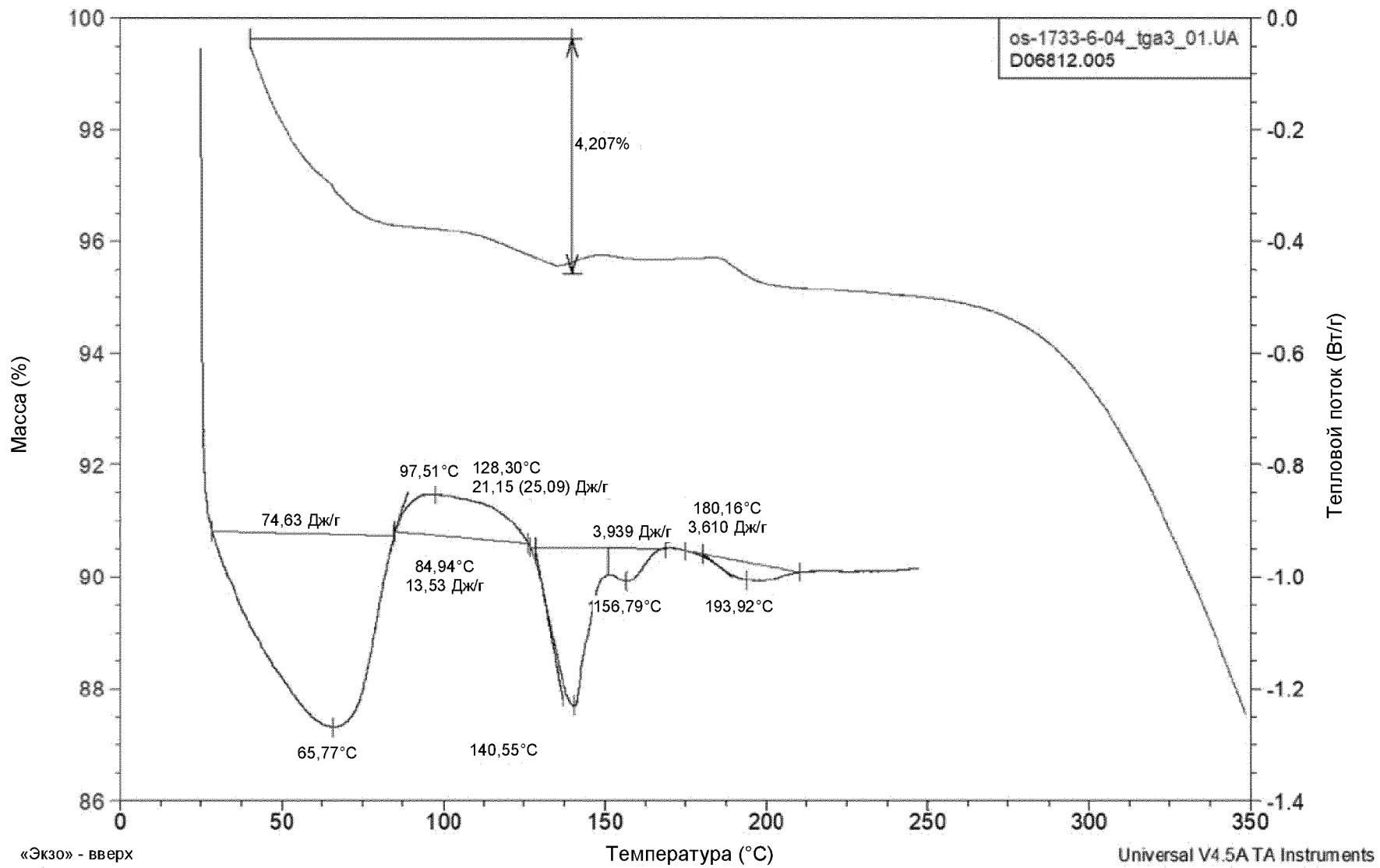
Universal V4.5A TA Instruments



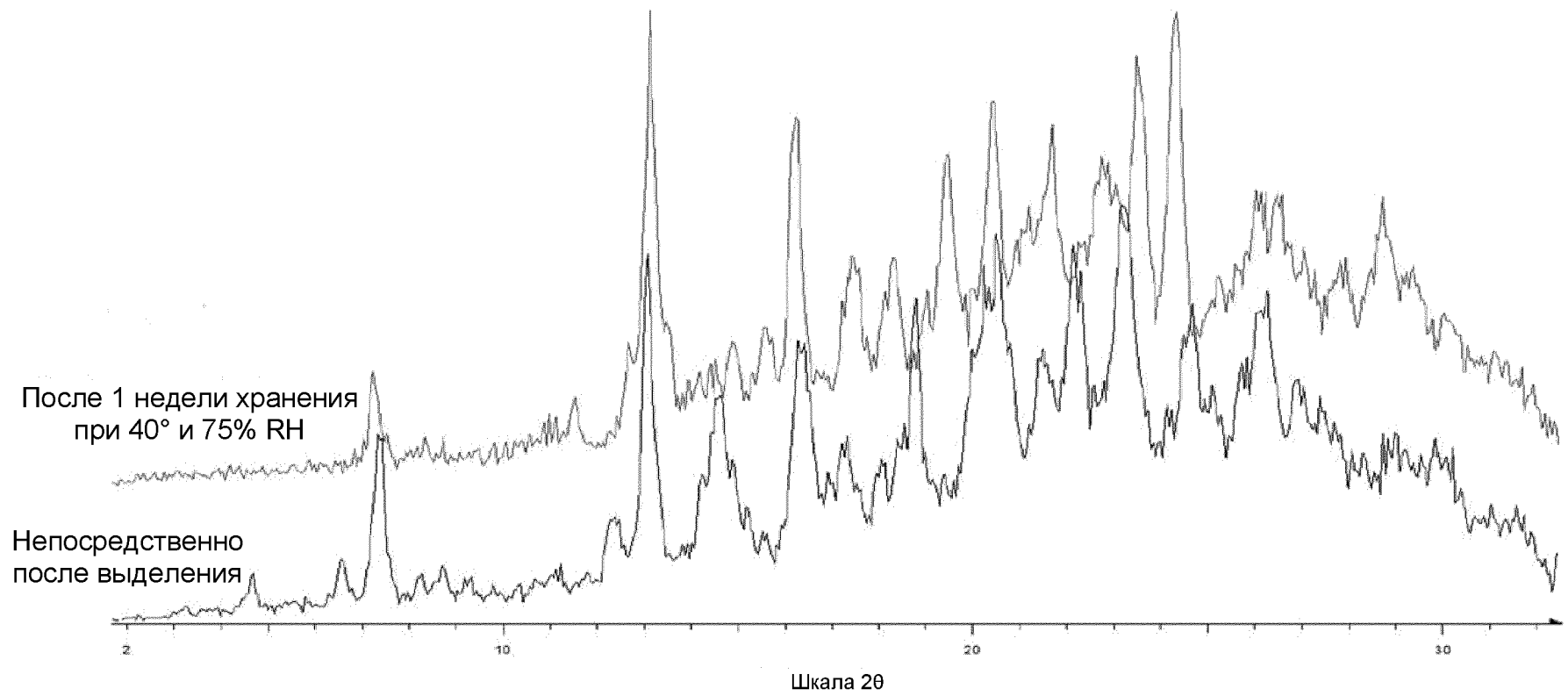
Фиг. 16А



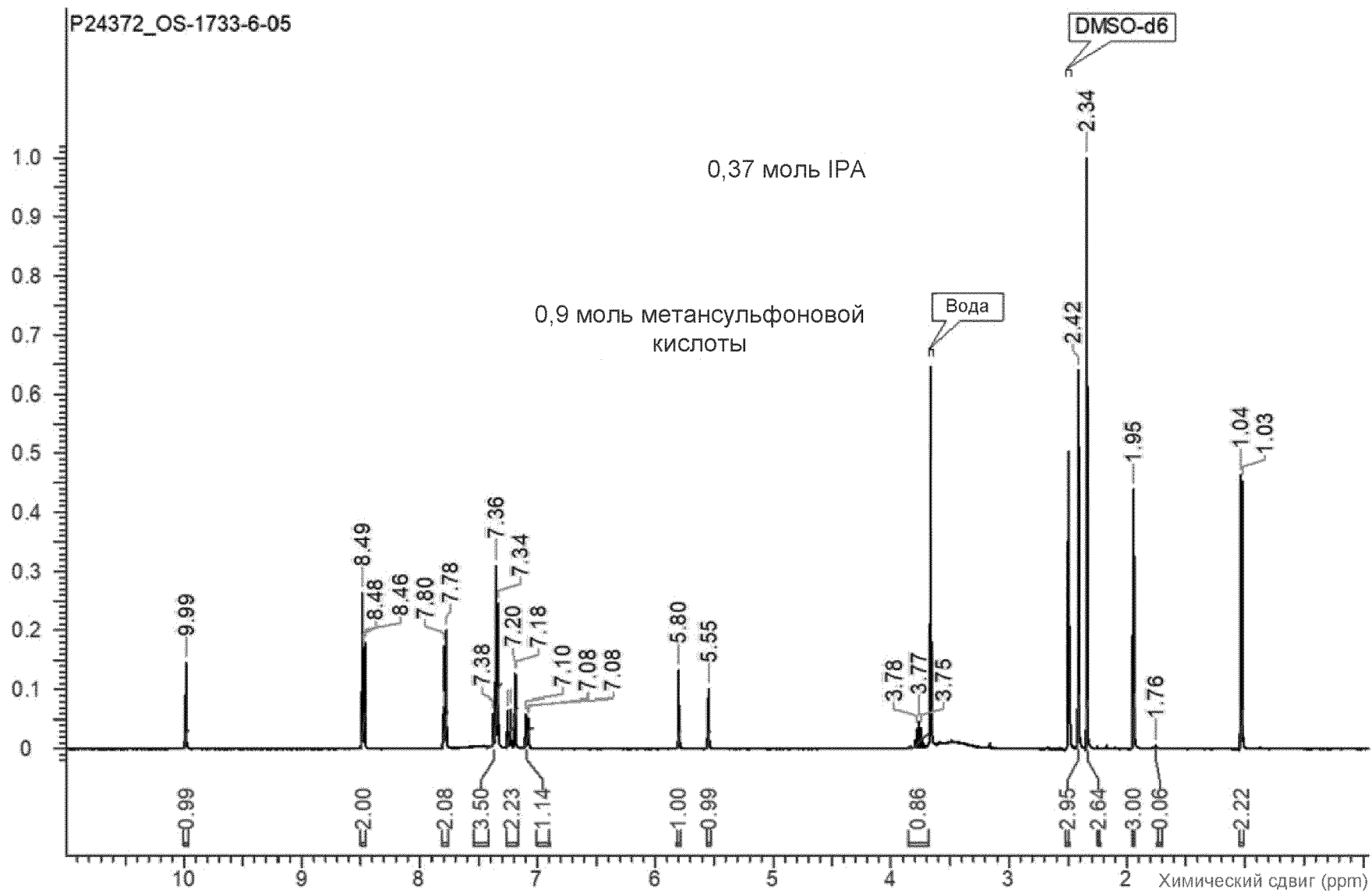
Фиг. 16В



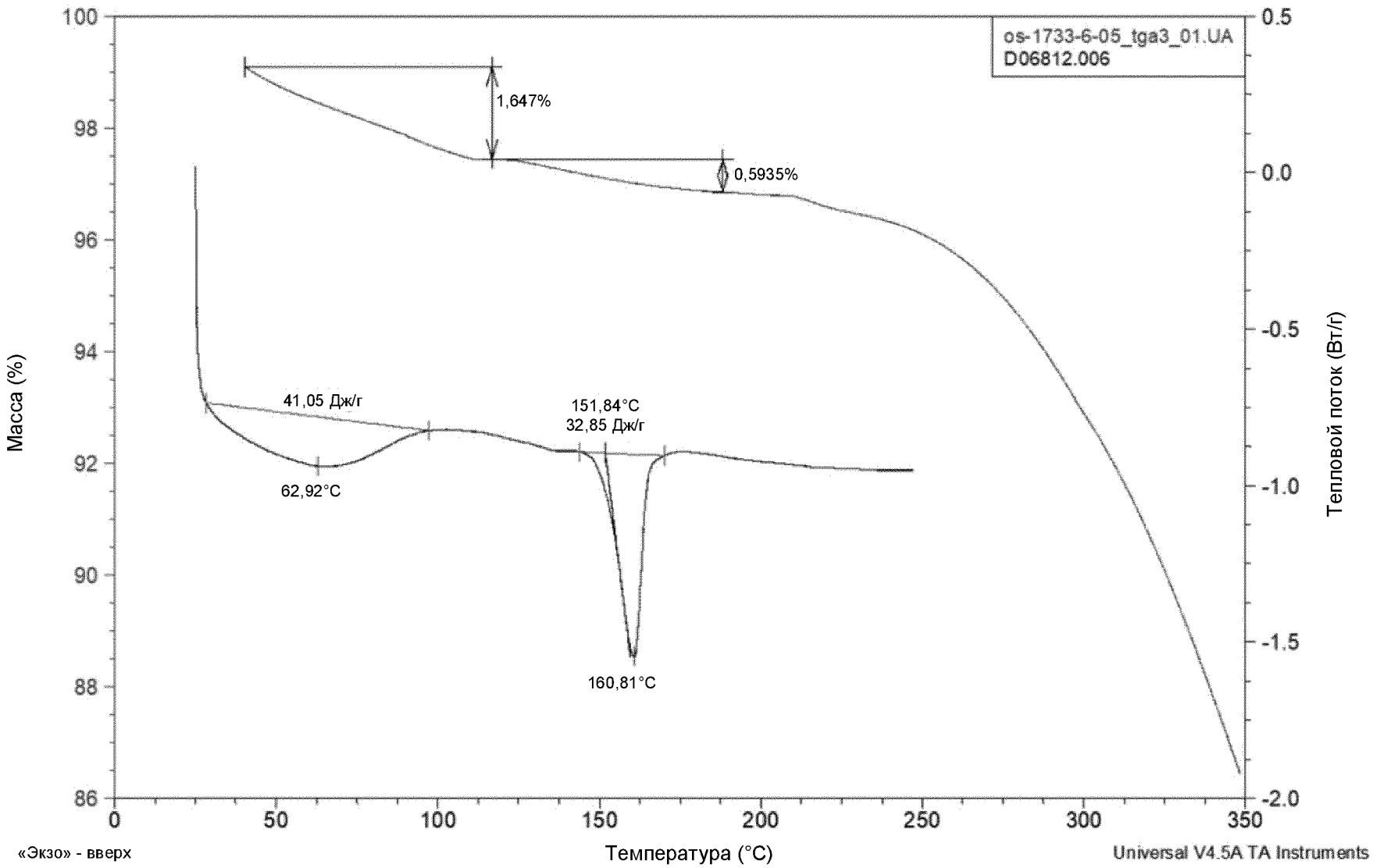
Фиг. 16С



Фиг. 17А



Фиг. 17В

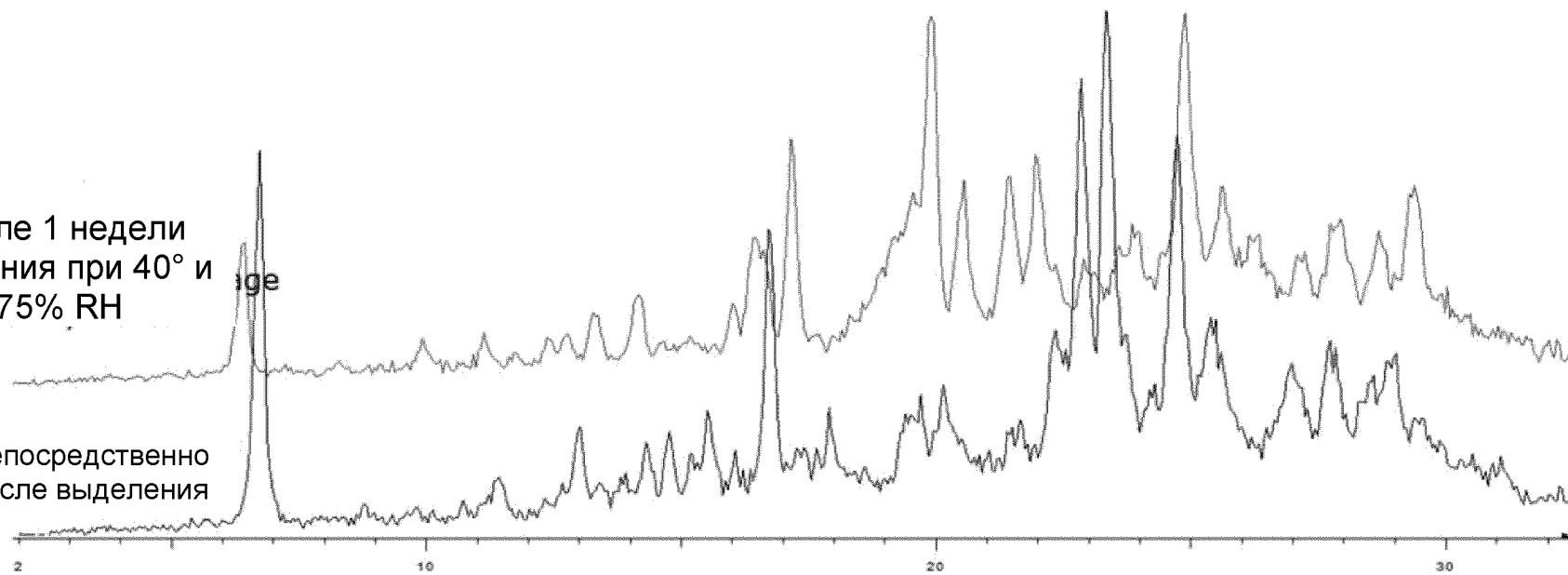


Фиг. 17С



После 1 недели  
хранения при 40° и  
75% RH

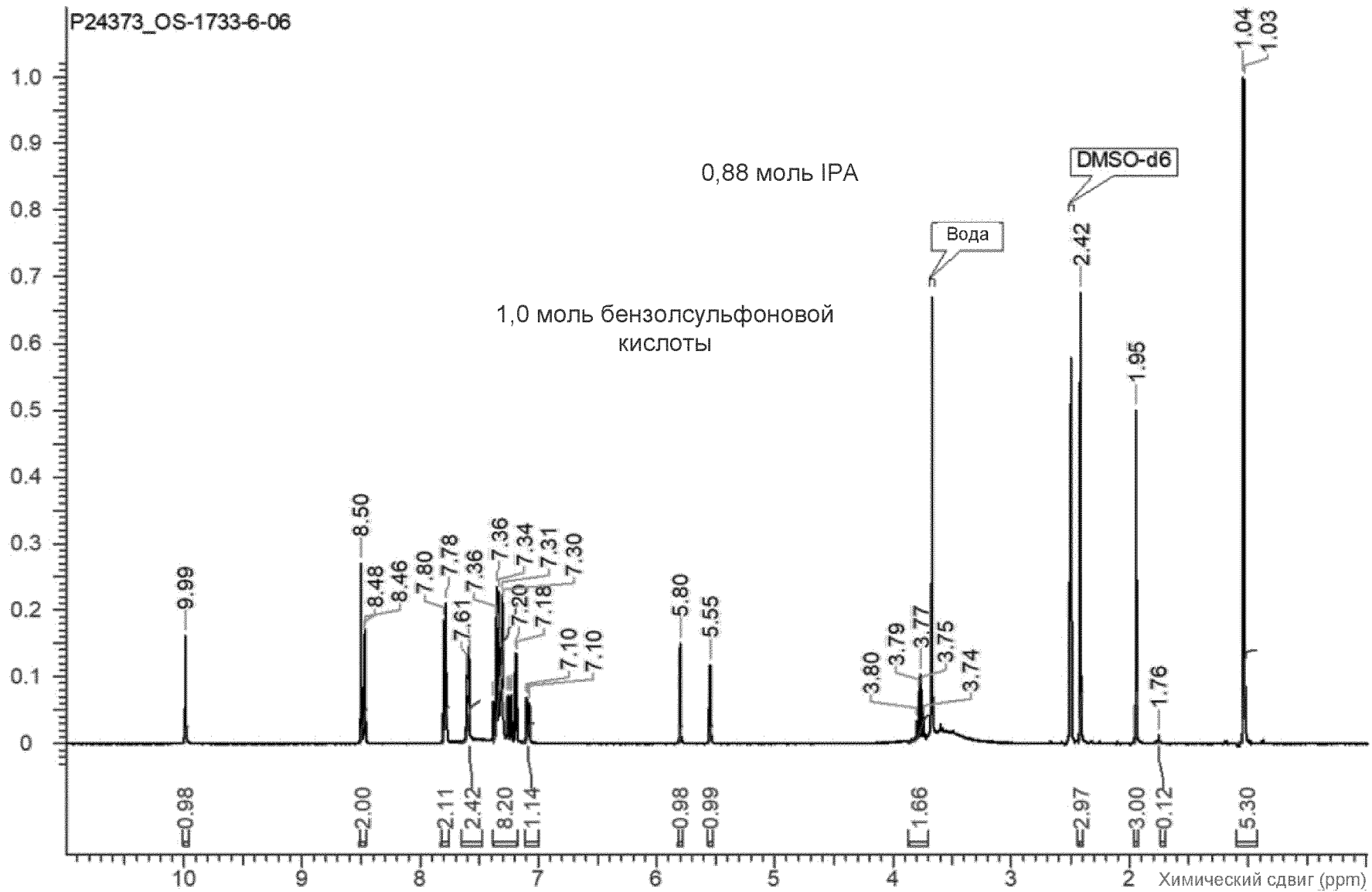
Непосредственно  
после выделения



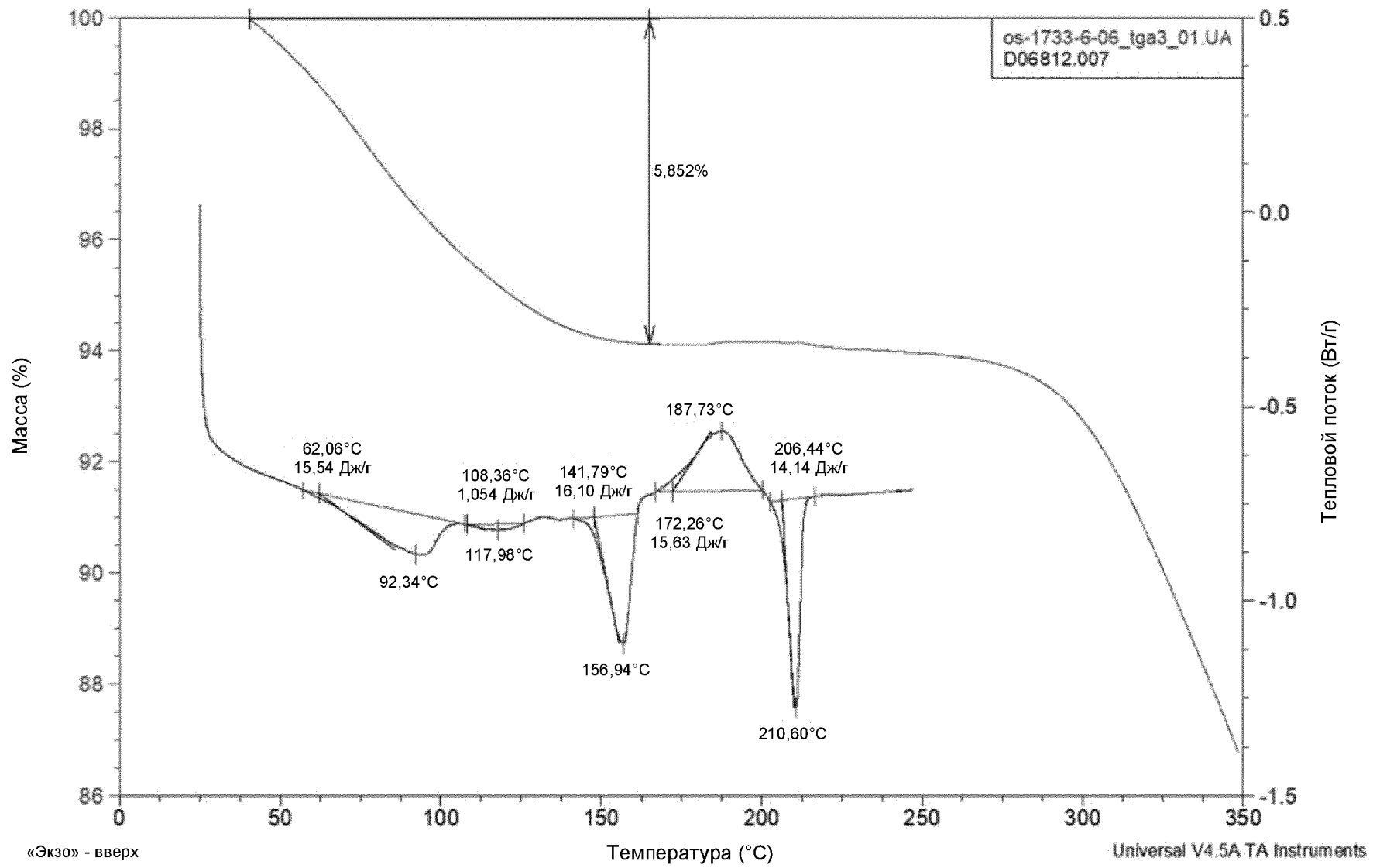
Шкала 2θ

Фиг. 18А

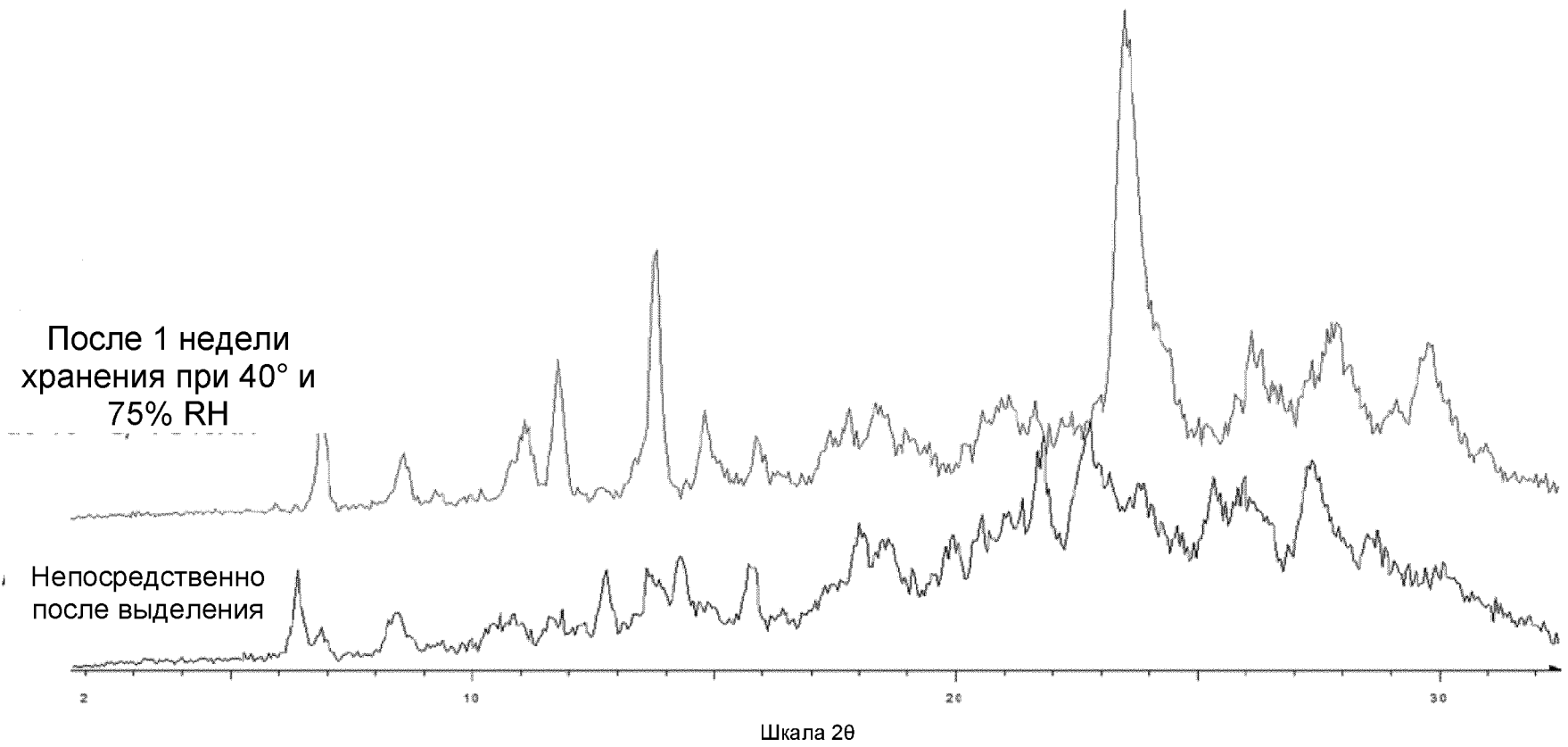
63/174



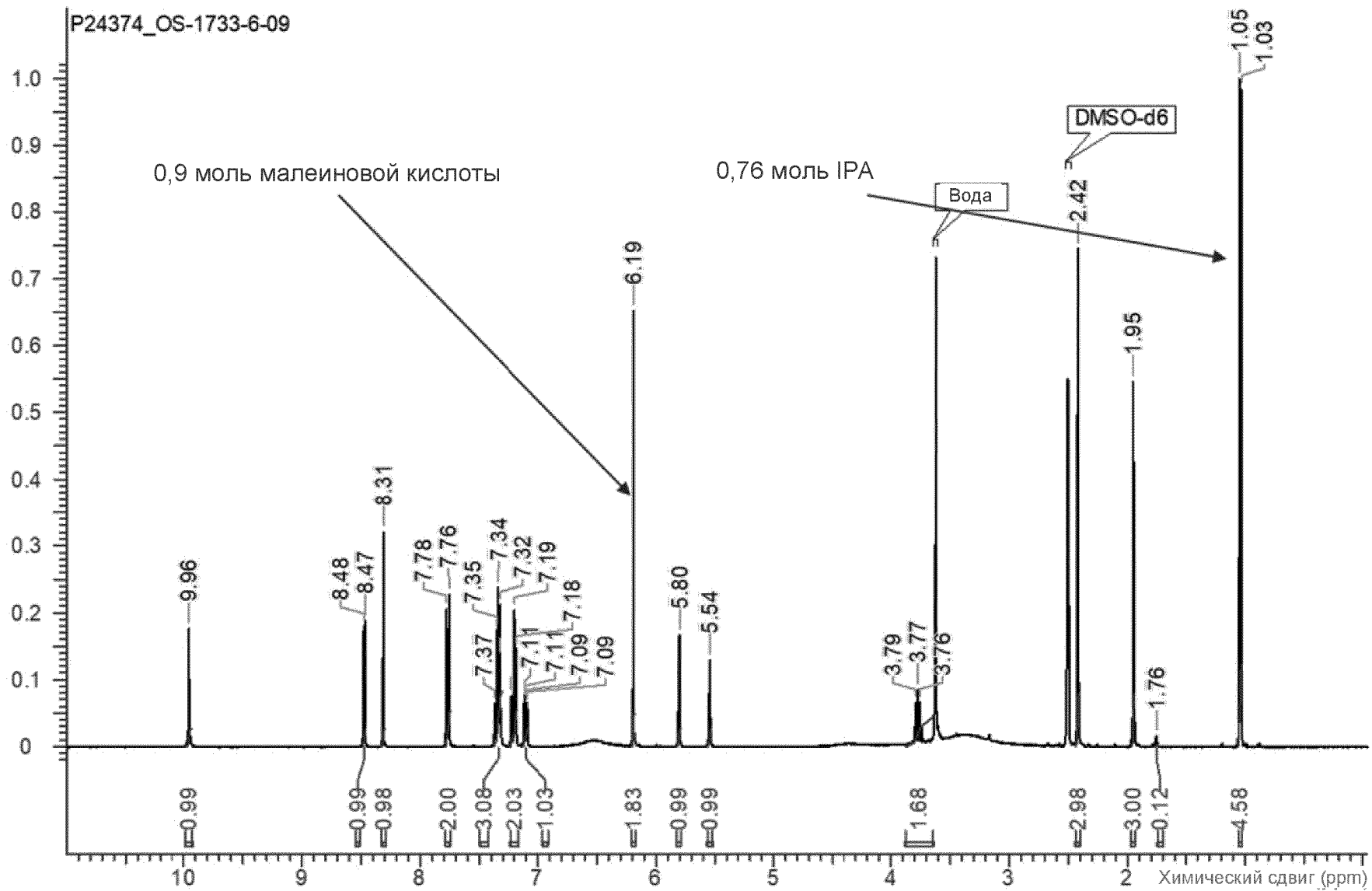
Фиг. 18В



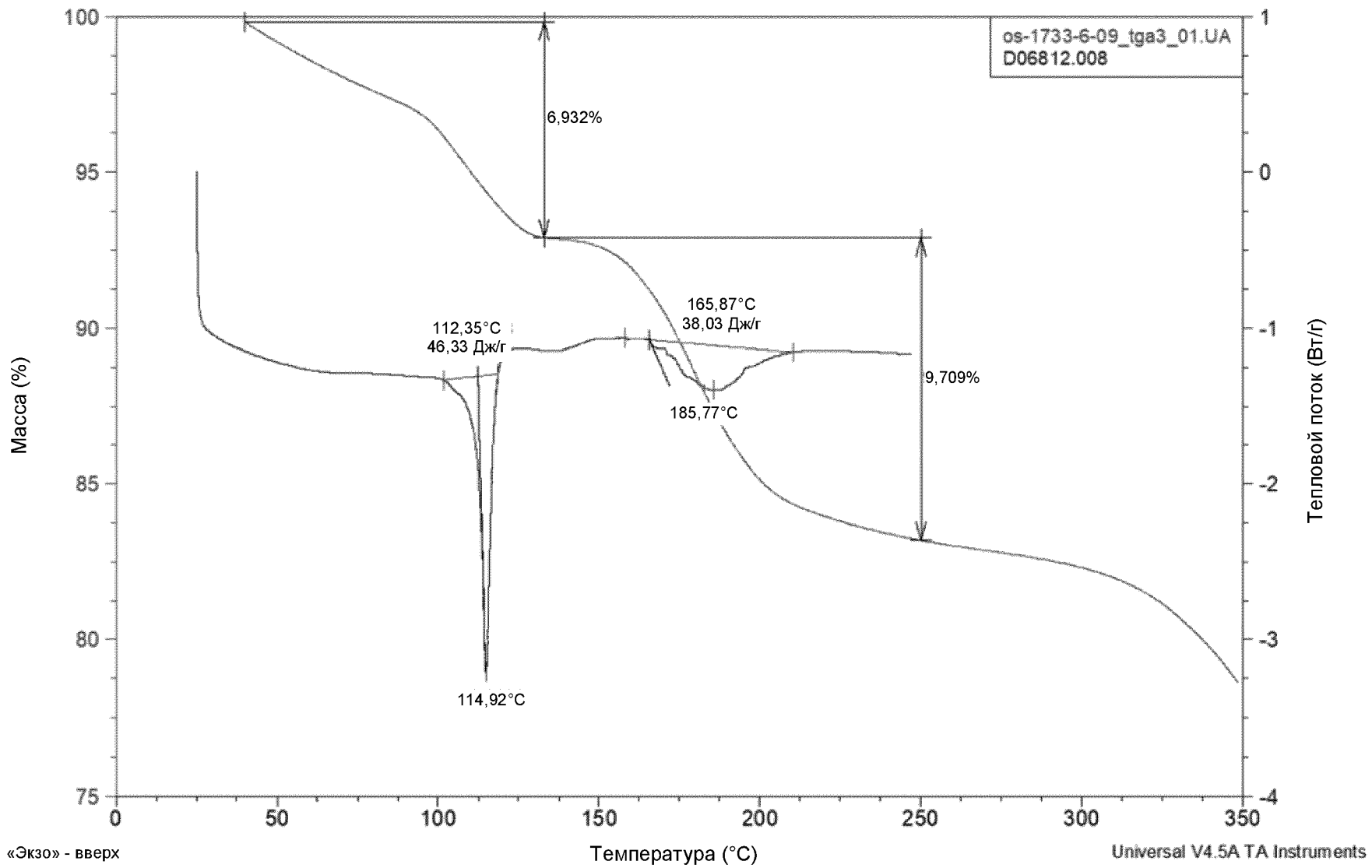
Фиг. 18С



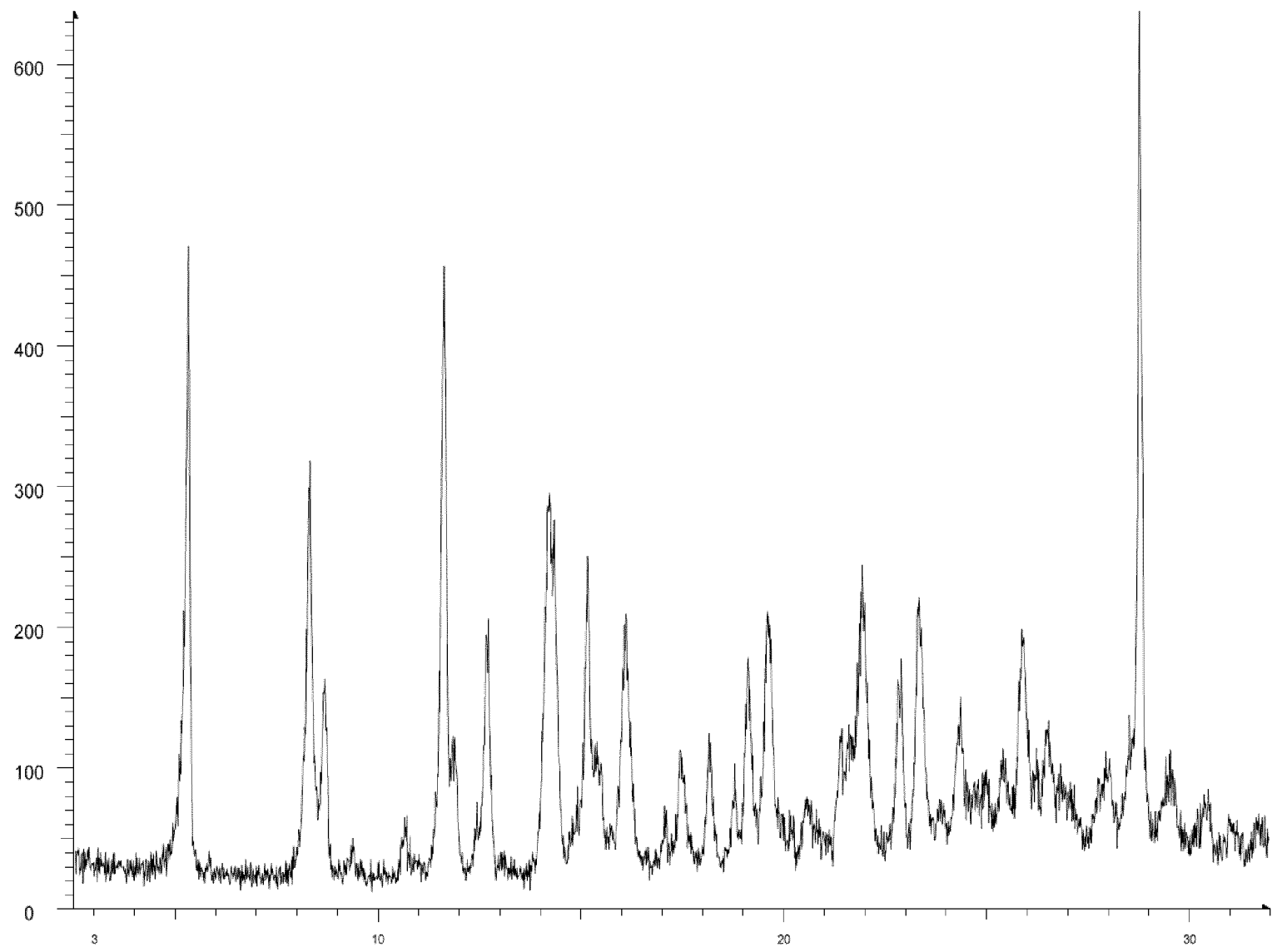
Фиг. 19А



Фиг. 19В



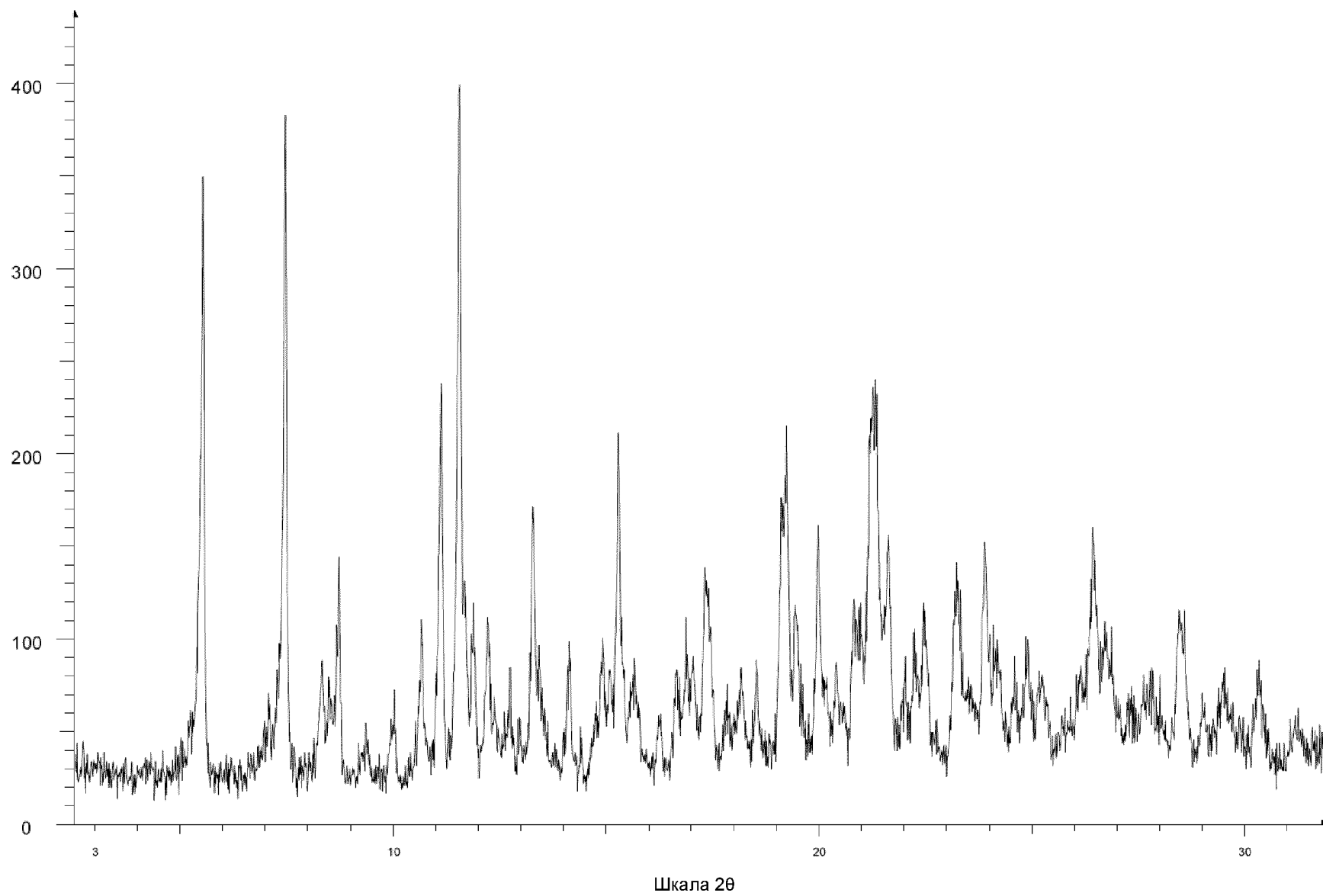
Фиг. 19С



Фиг. 20

Шкала 2θ

File: DTB-1811-06\_01\_EMP\_01.raw



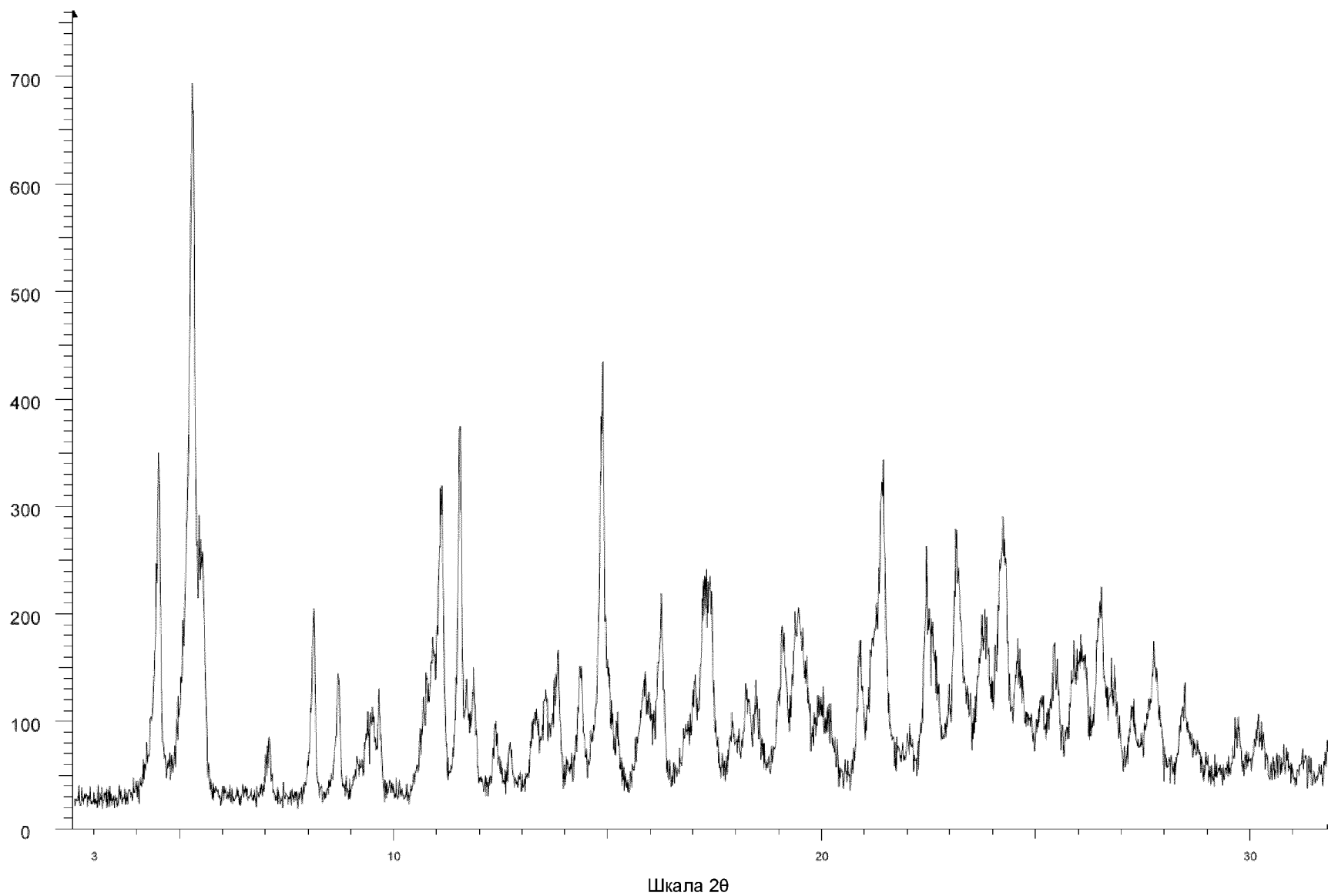
File: DTB-1811-06\_02\_EMP\_01.raw

Шкала 2θ

Фиг. 21

70/174

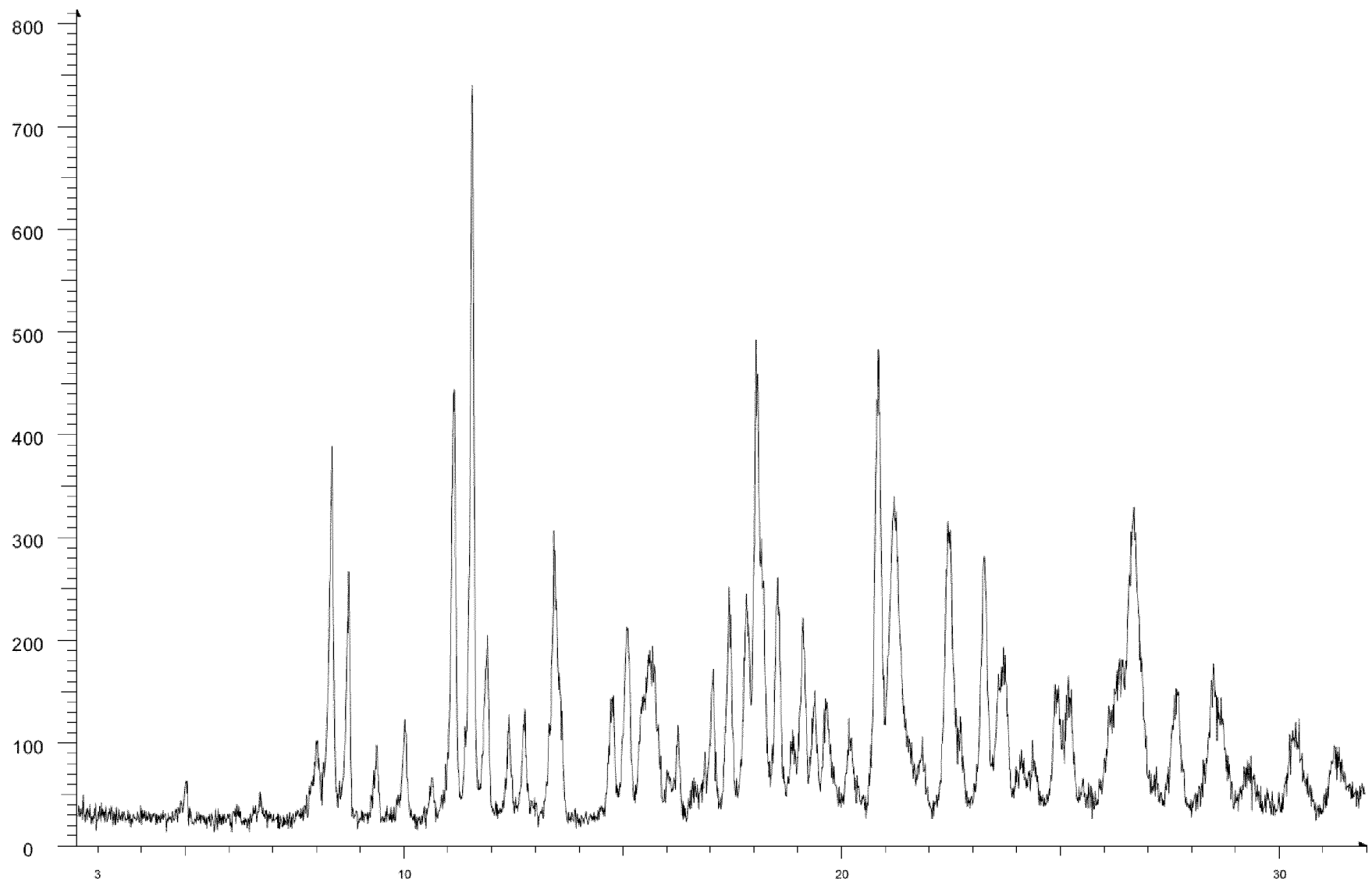




File: DTB-1811-06\_05\_EMP\_01.raw

Фиг. 22

7/1/74

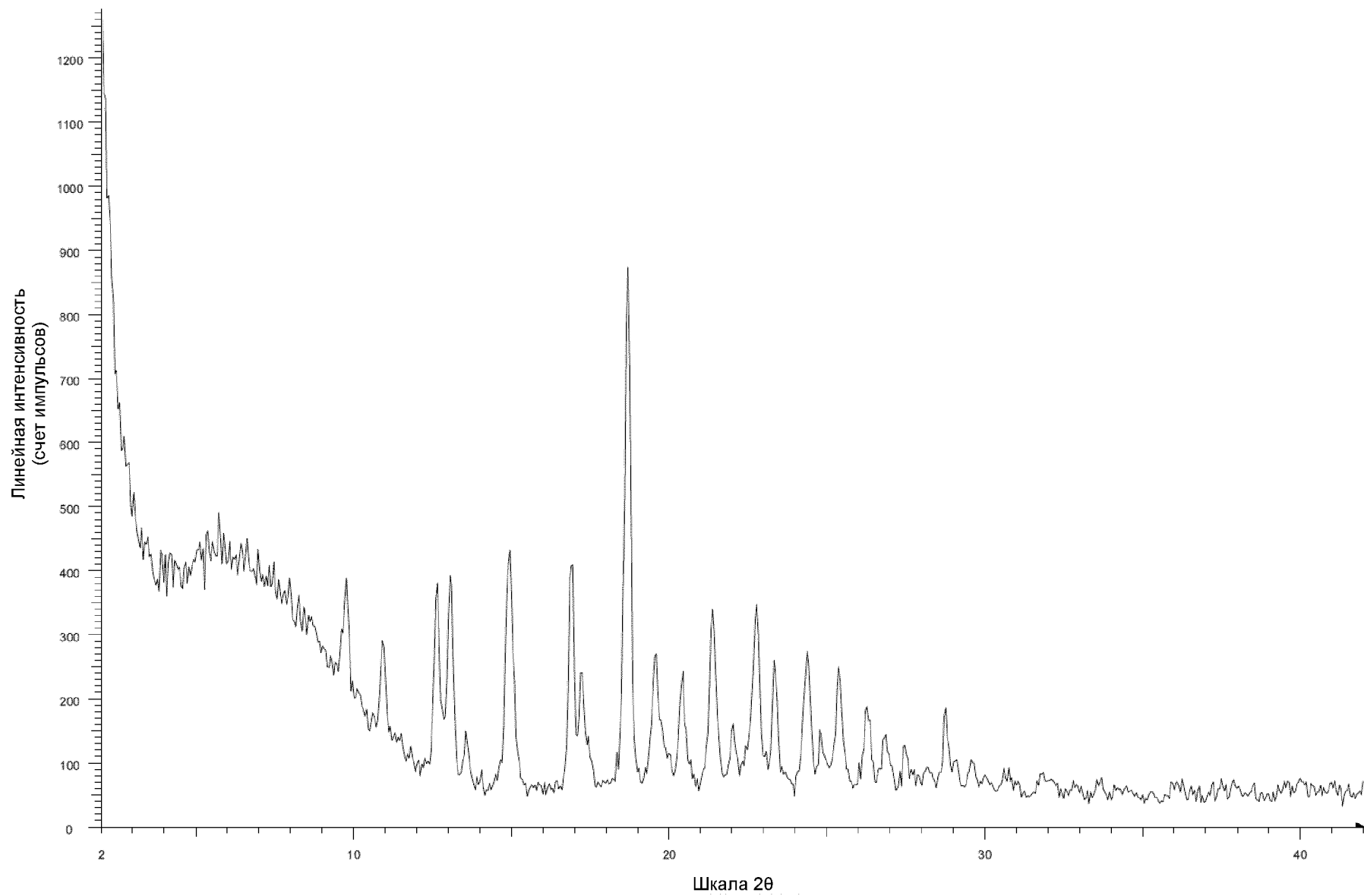


Фиг. 23

72/174

Шкала 2θ

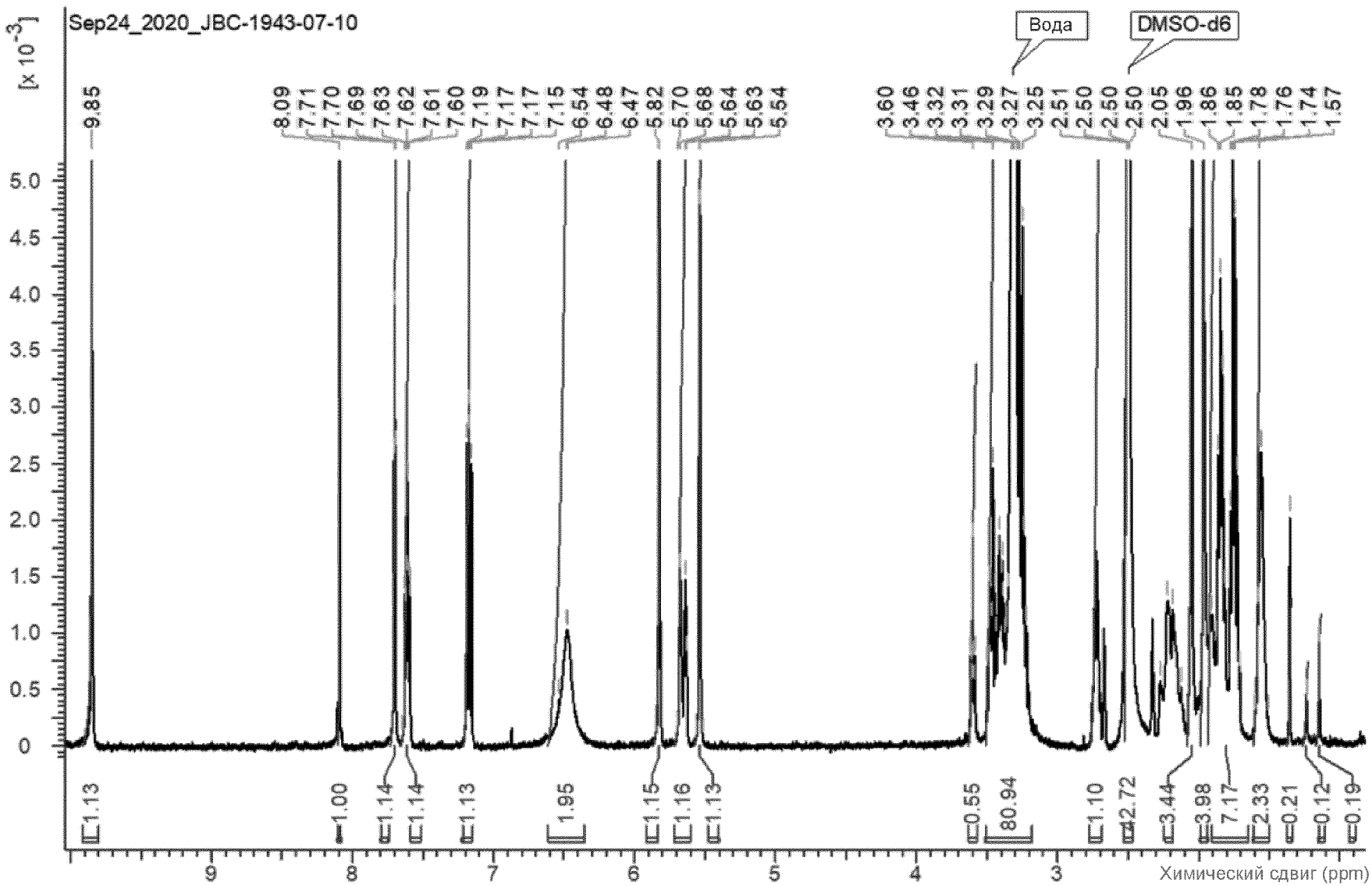
File: DTB-1811-06\_13\_EMP\_01.raw



File: JBC-1943-07-10\_D8\_01.raw

Фиг. 24А

73/174

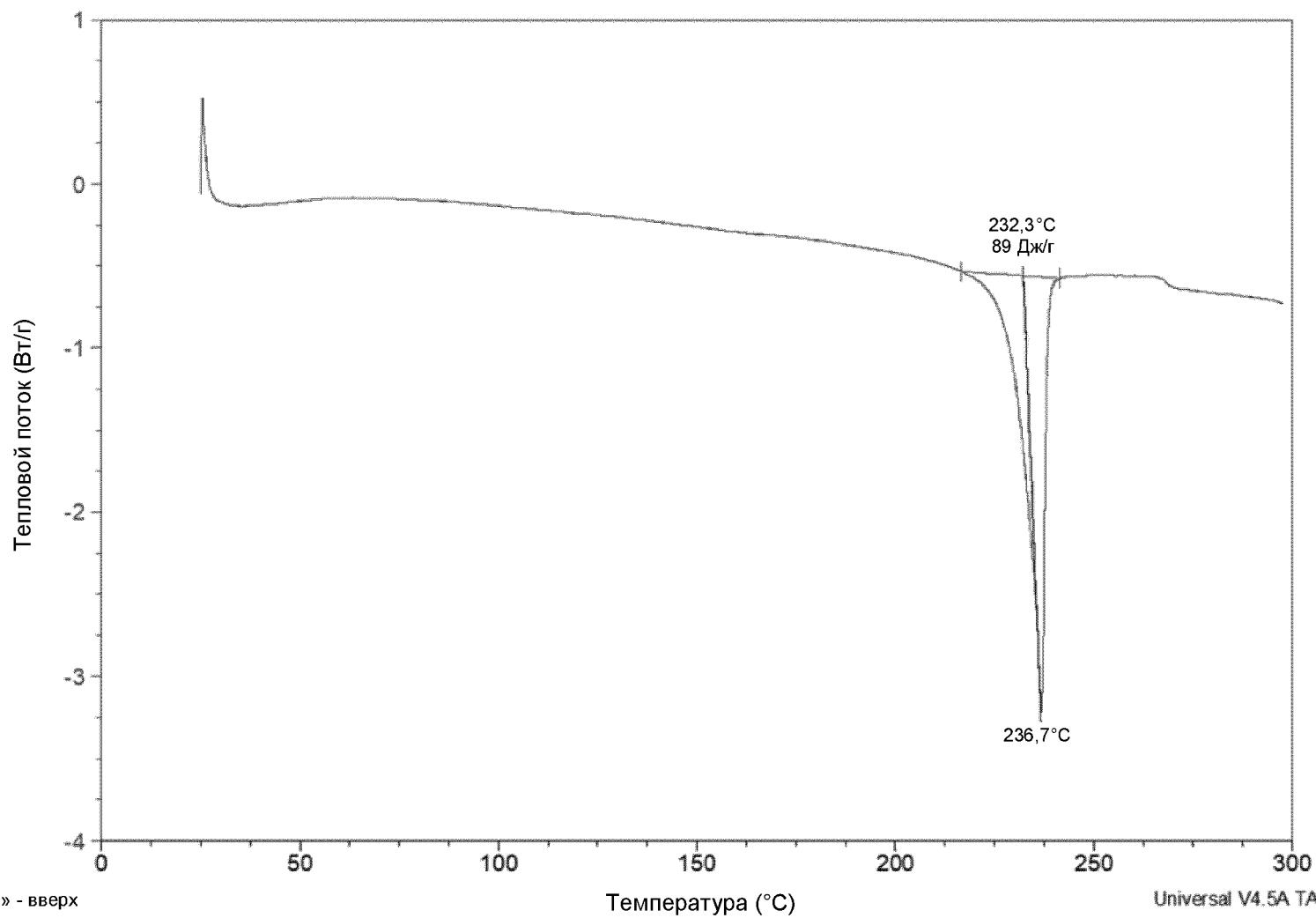


Фиг. 24В

Образец: JBC-1943-07-10  
Размер: 0,9040 мг

DSC

File: \\...\\jbc-1943-07-10\_dsc3\_01.UA  
Operator: JBC  
Run Date: 23-Sep-2020 14:27



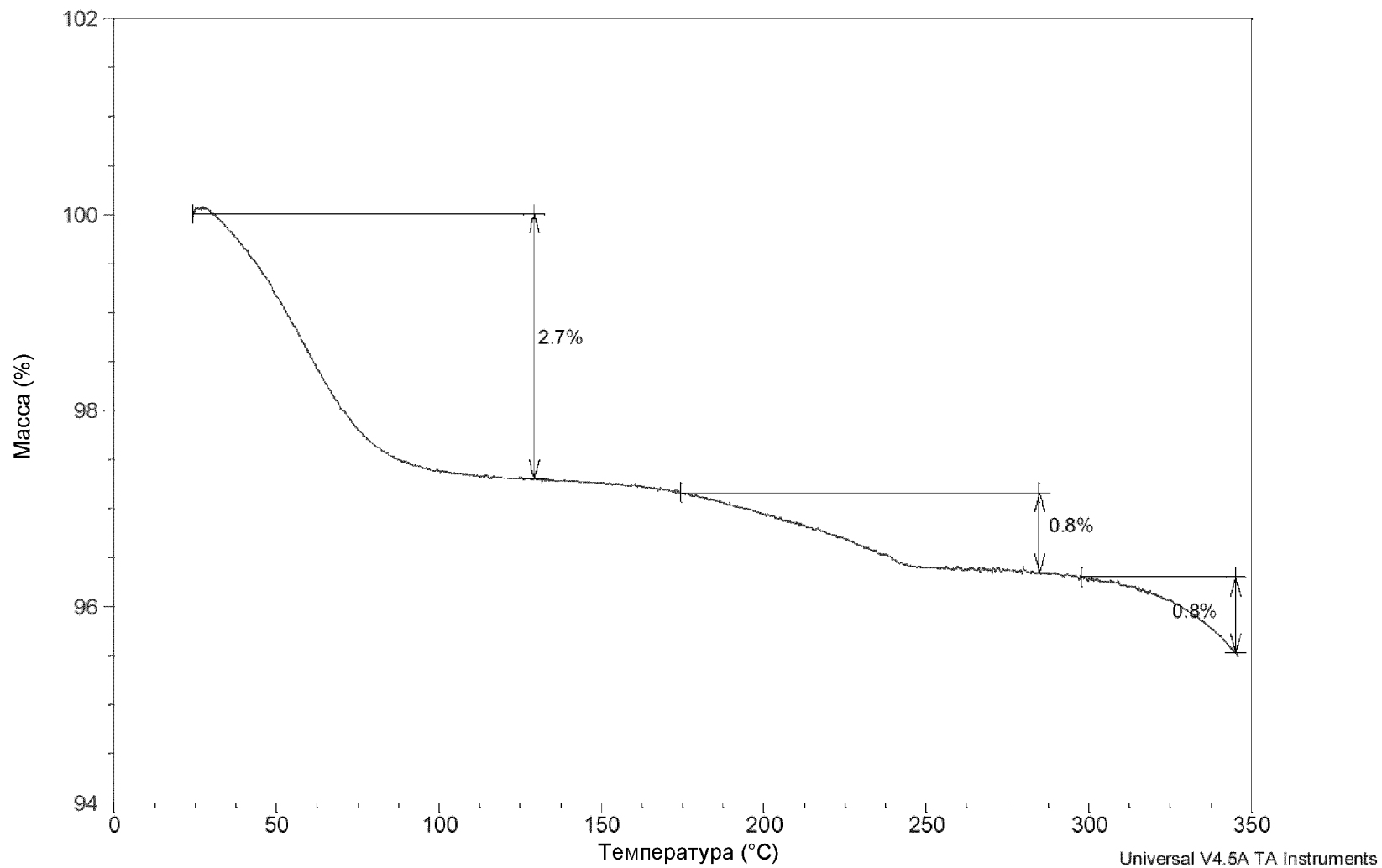
Фиг. 24С

75/174

Образец: JBC-1943-07-07  
Размер: 3,4920 мг  
Методика: от к.т. до 350°C со скоростью 10°C в мин

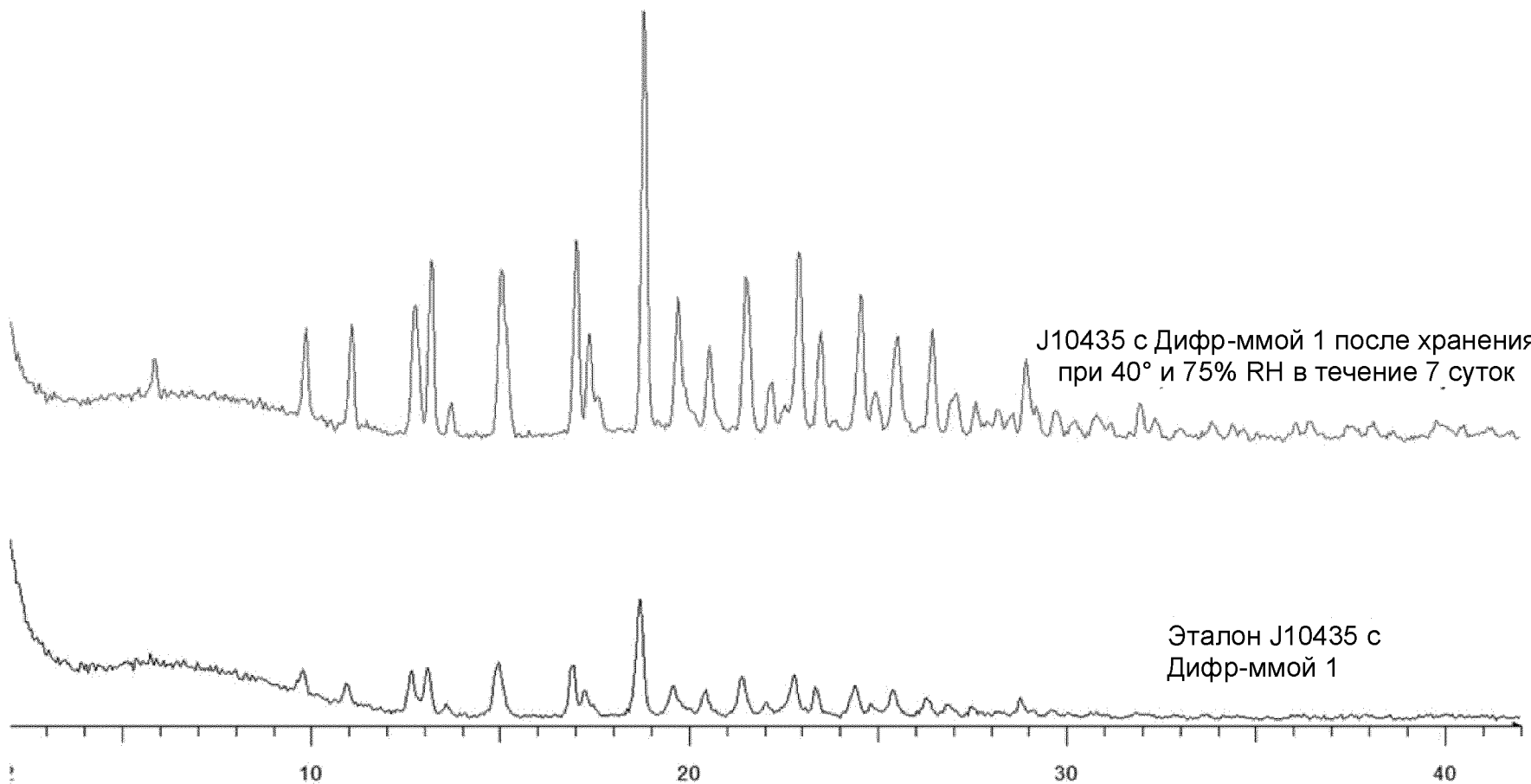
### TGA

File: \\...\\3907\\Thermal Analysis\\T04591.001  
Operator: JBC  
Run Date: 22-Oct-2020 15:43  
Instrument: TGA Q500 V6.7 Build 203



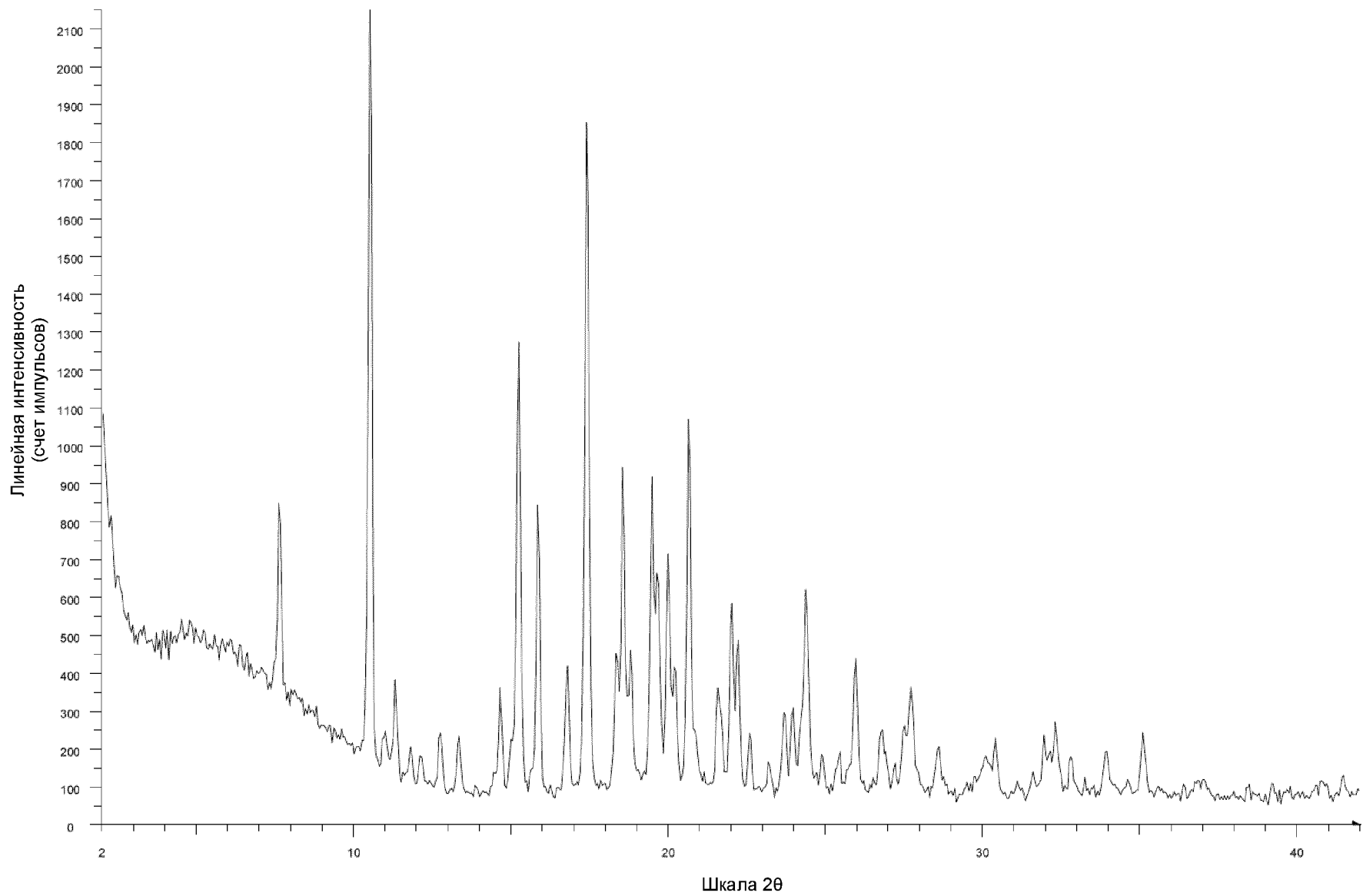
Фиг. 24D

76/174



Фиг. 24Е

77/174

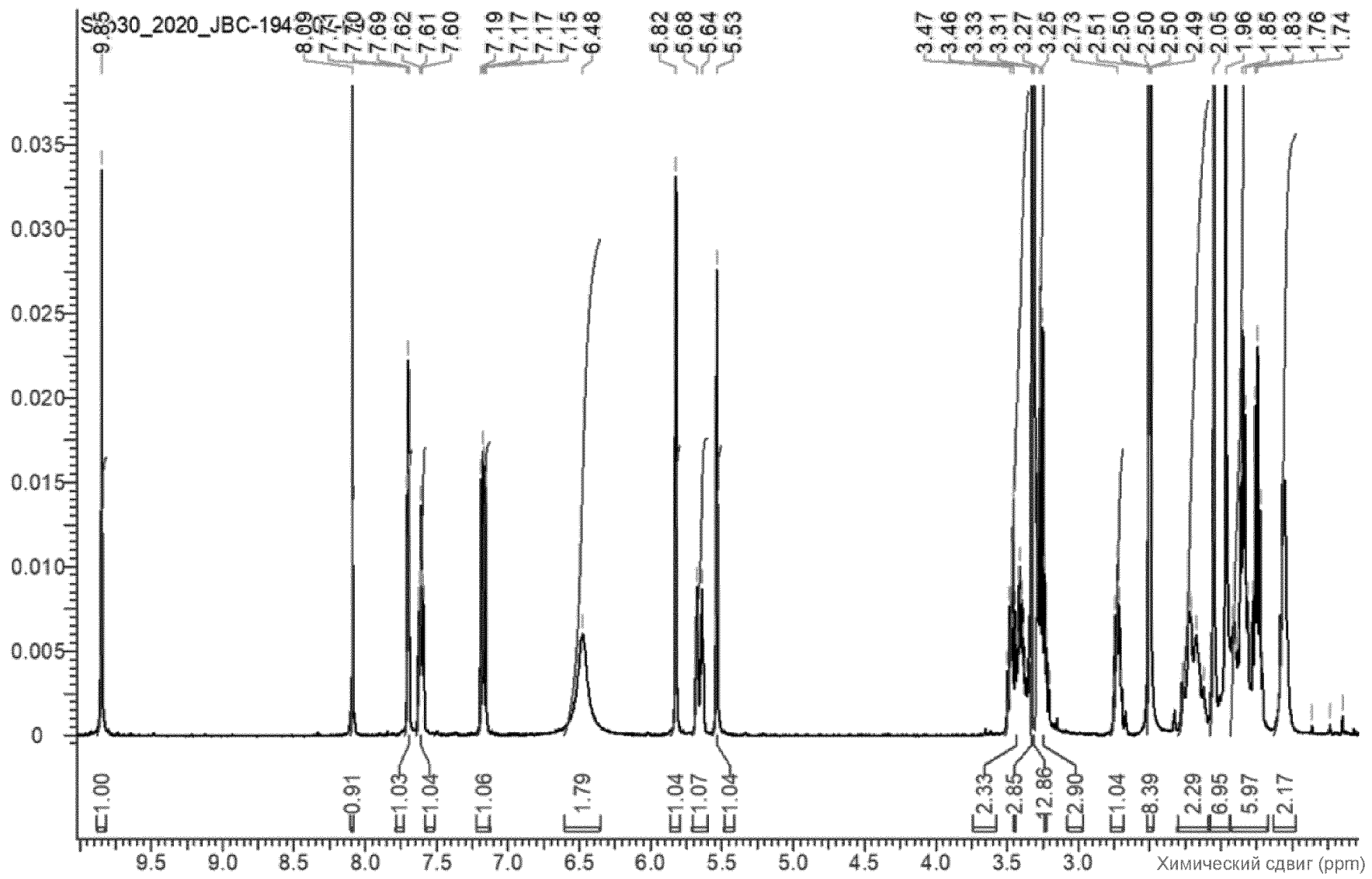


File: JBC-1943-07-09\_D8\_01.raw

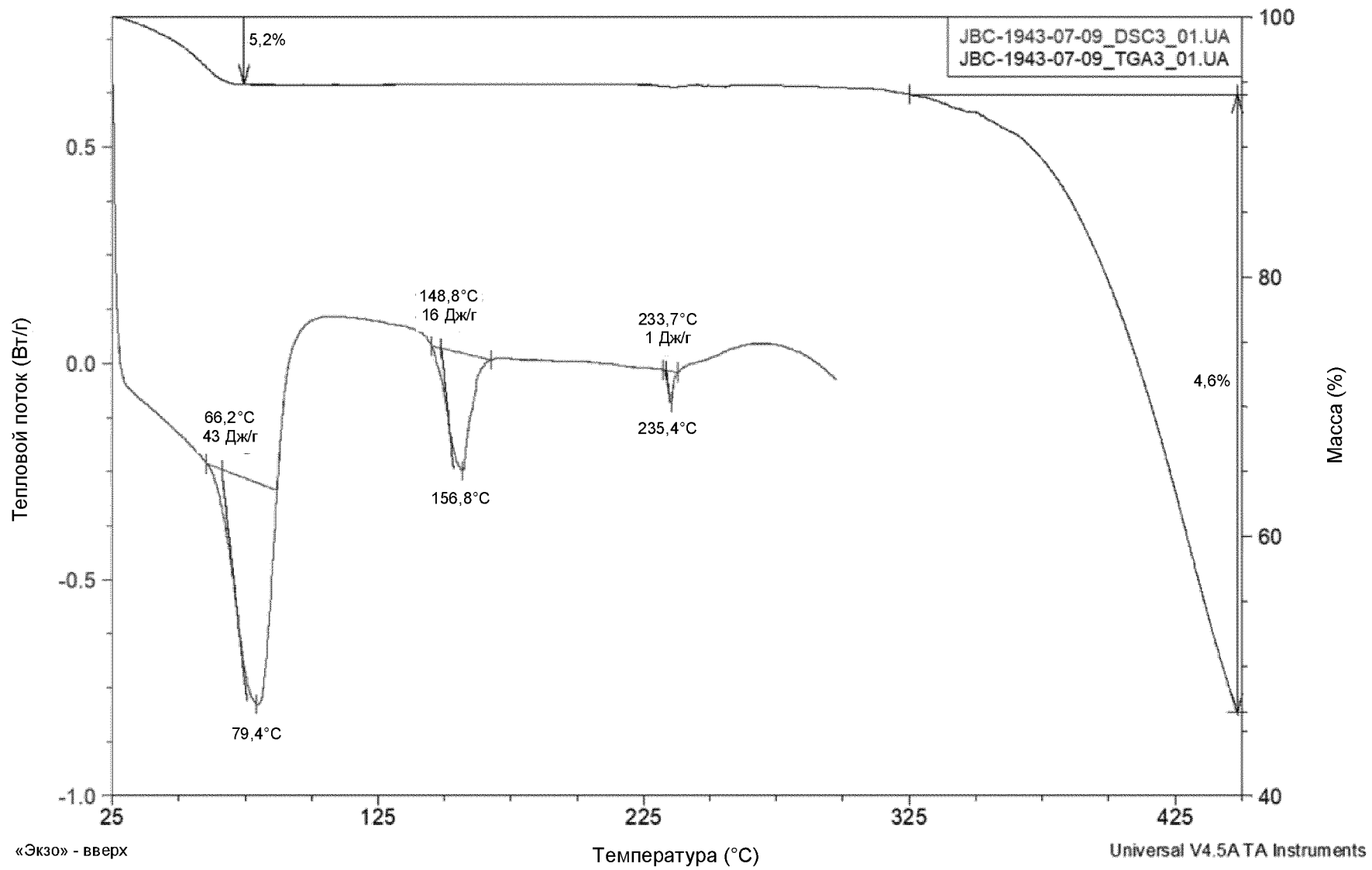
Фиг. 25А

78/174

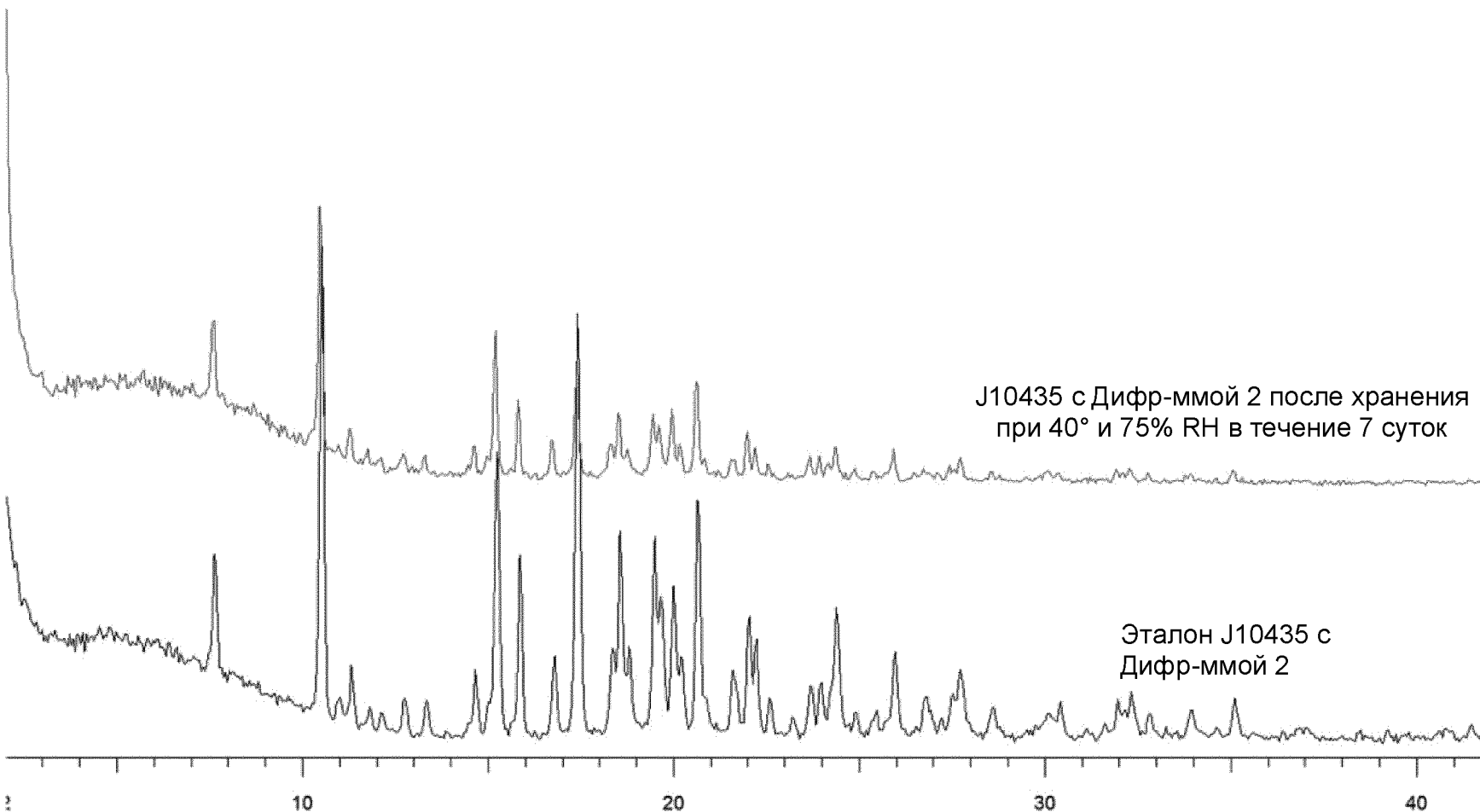




Фиг. 25В

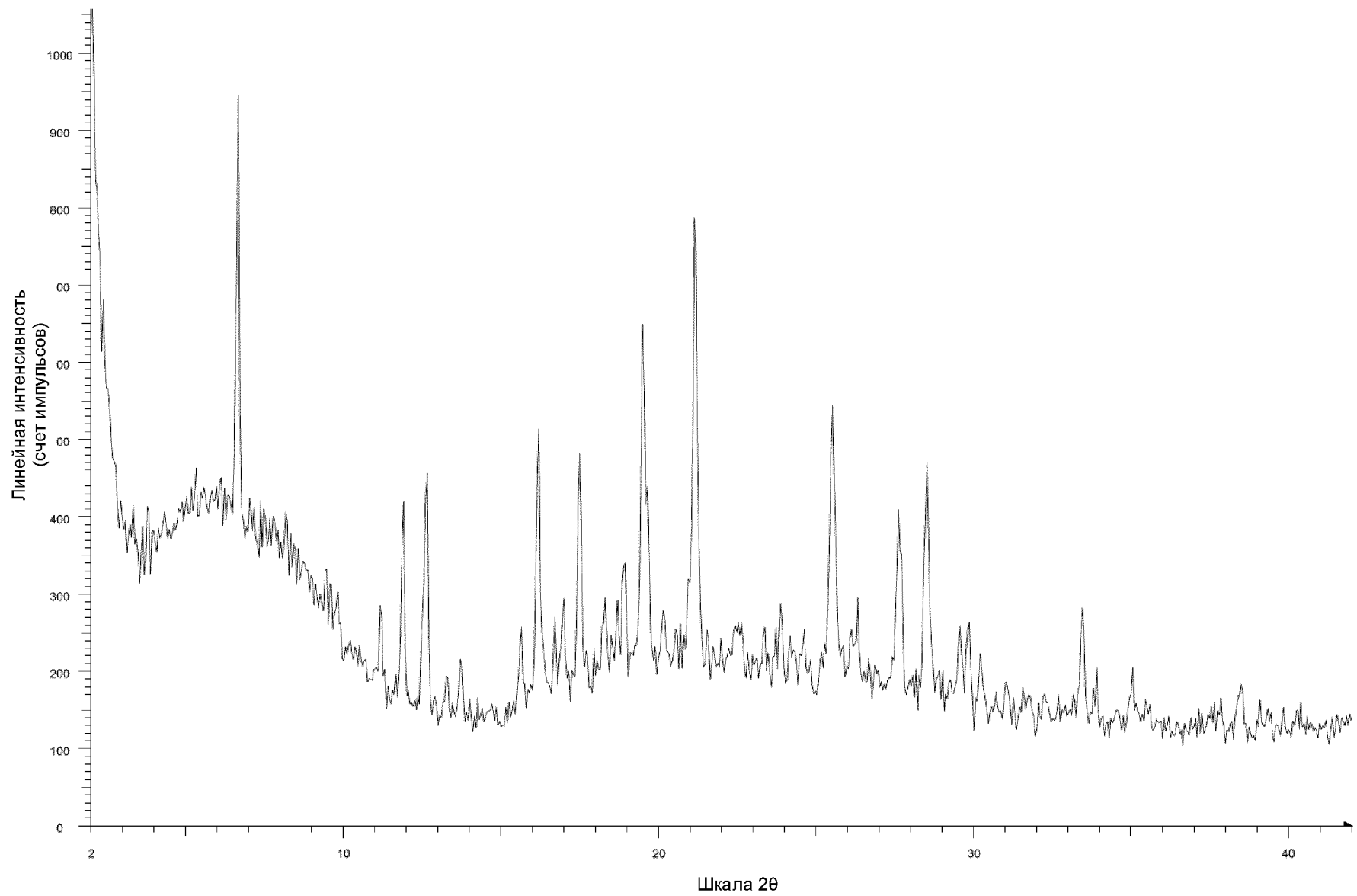


Фиг. 25С



JBC-1943-07-09\_4075 - File: JBC-1943-07-09\_4075\_D8\_2.raw  
Y - 50.0 mm - JBC-1943-07-09 - File: JBC-1943-07-09\_D8\_01.raw

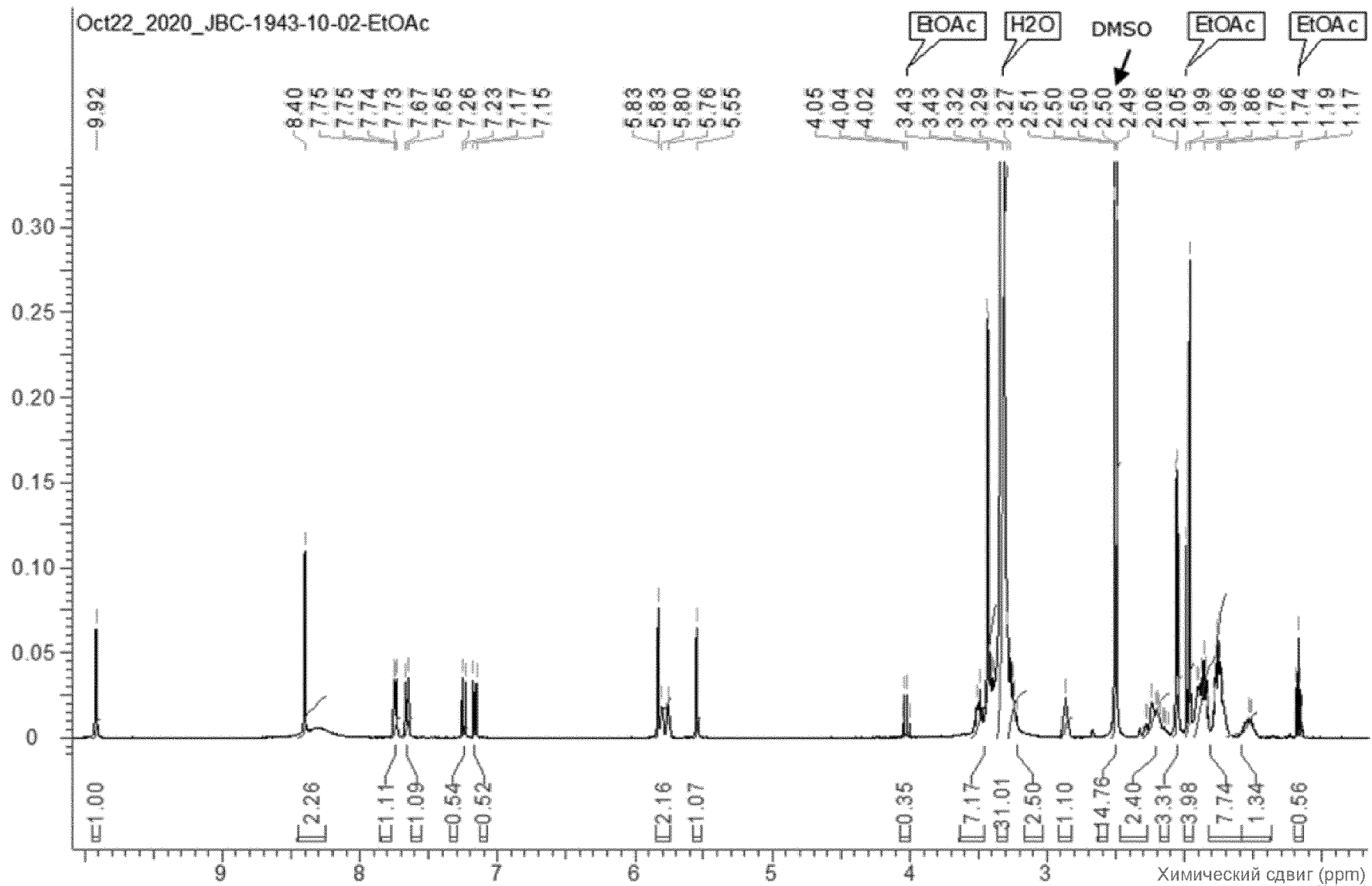
Фиг. 25D



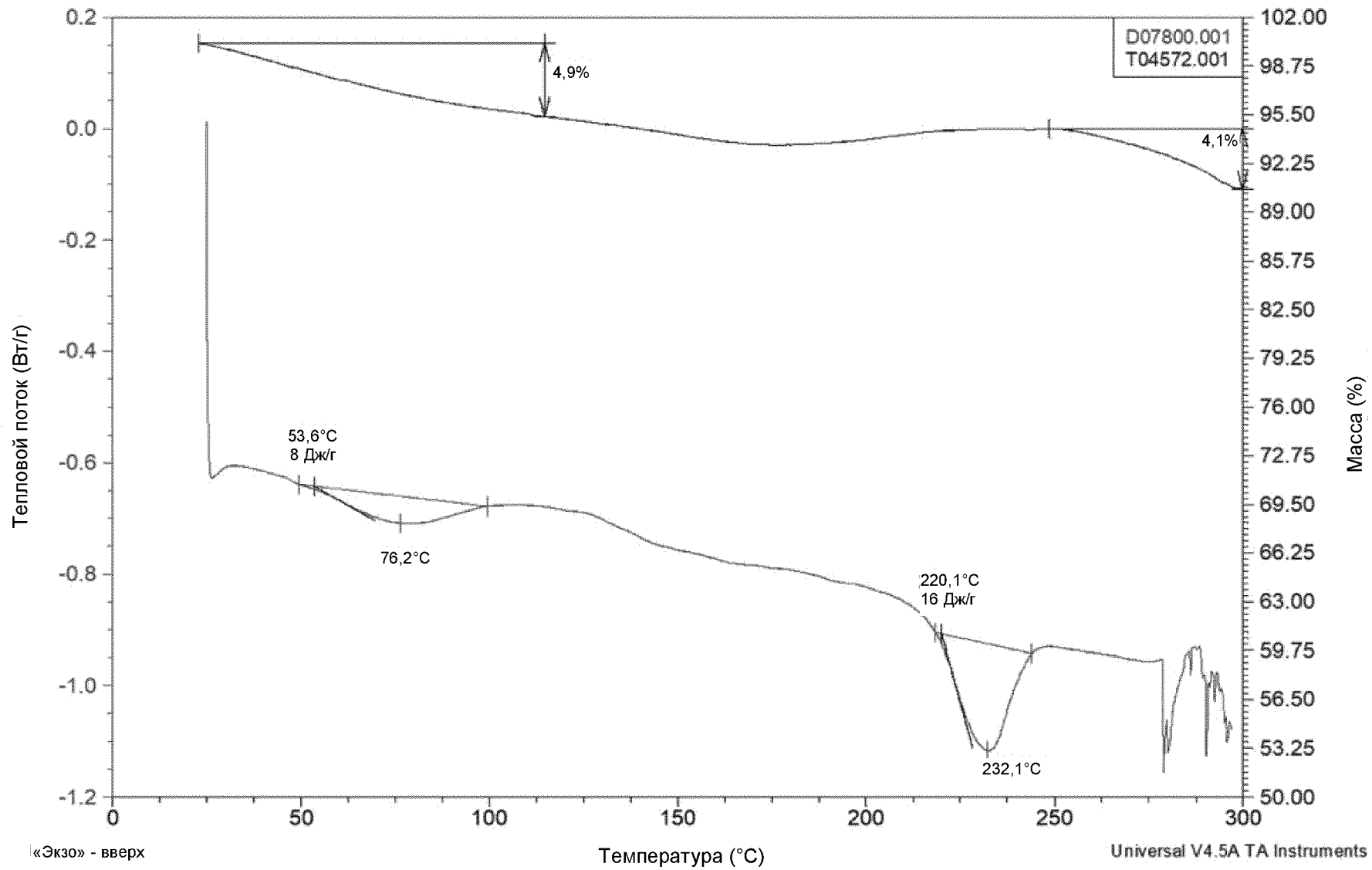
File: JBC-1943-10-02\_EtOAc\_D8\_01.raw

Фиг. 26А

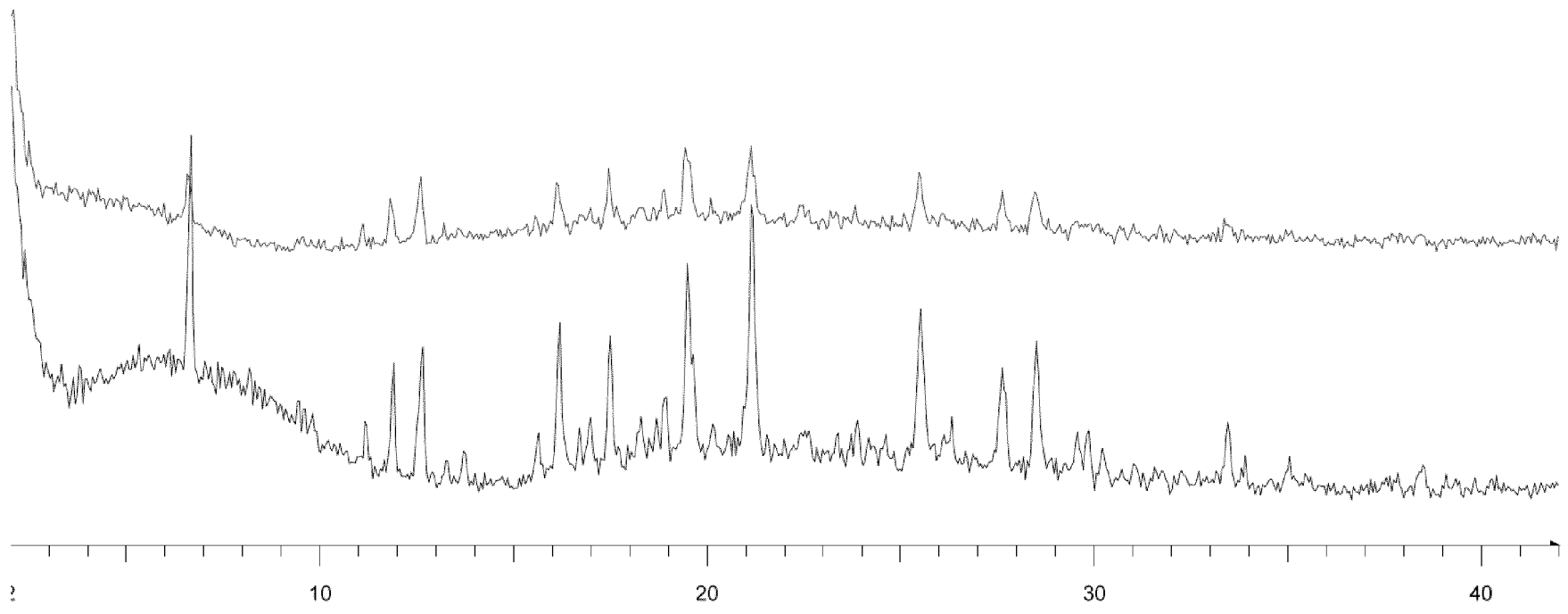
82/174



Фиг. 26В



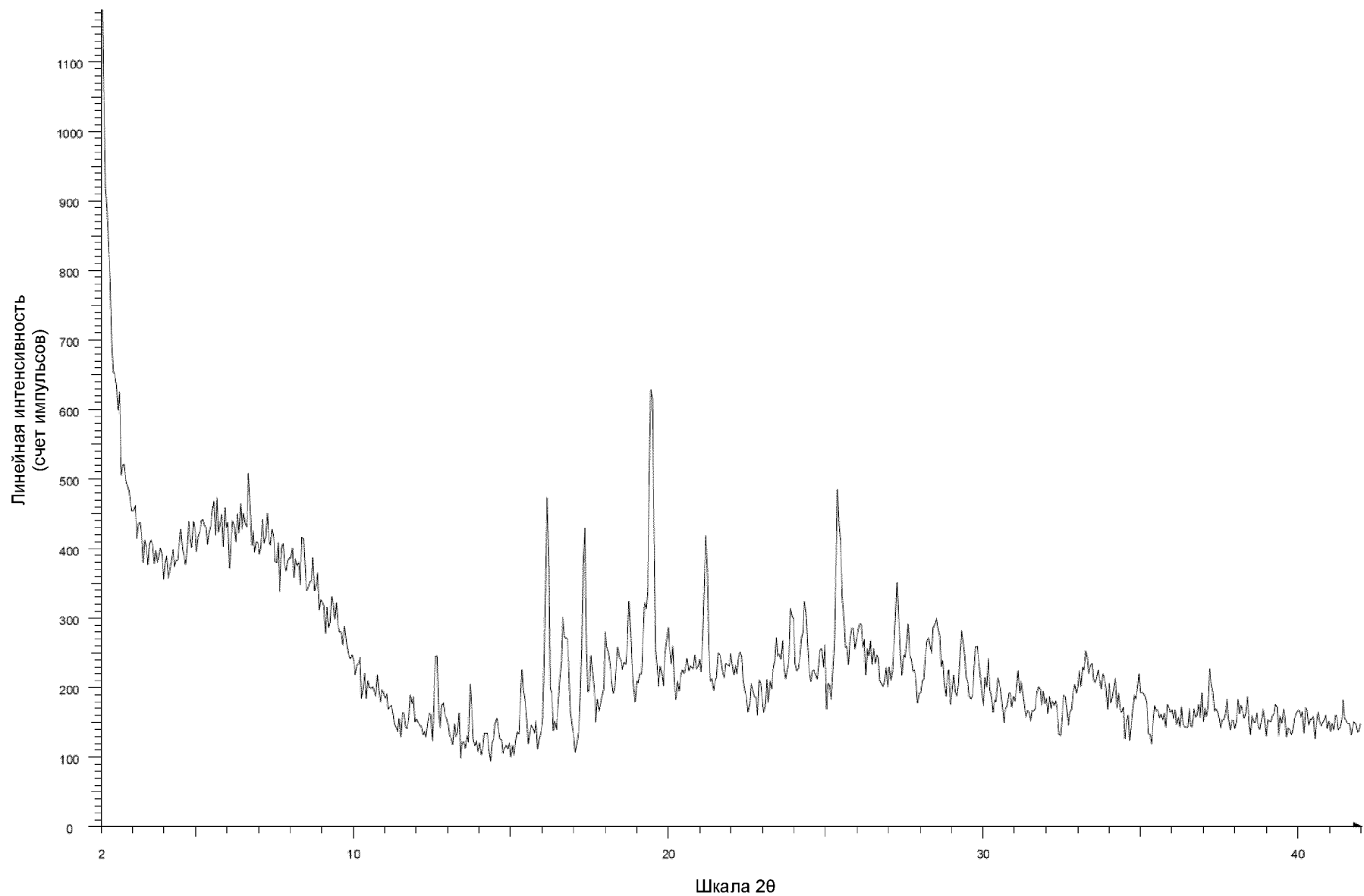
Фиг. 26С



JBC-1943-10-02\_4075 - File: JBC-1943-10-02\_4075\_D8\_01.raw  
Y - 50.0 mm - JBC-1943-10-02\_EtOAc - File: JBC-1943-10-02\_EtOAc\_D8\_01.raw

Фиг. 26D

85/174

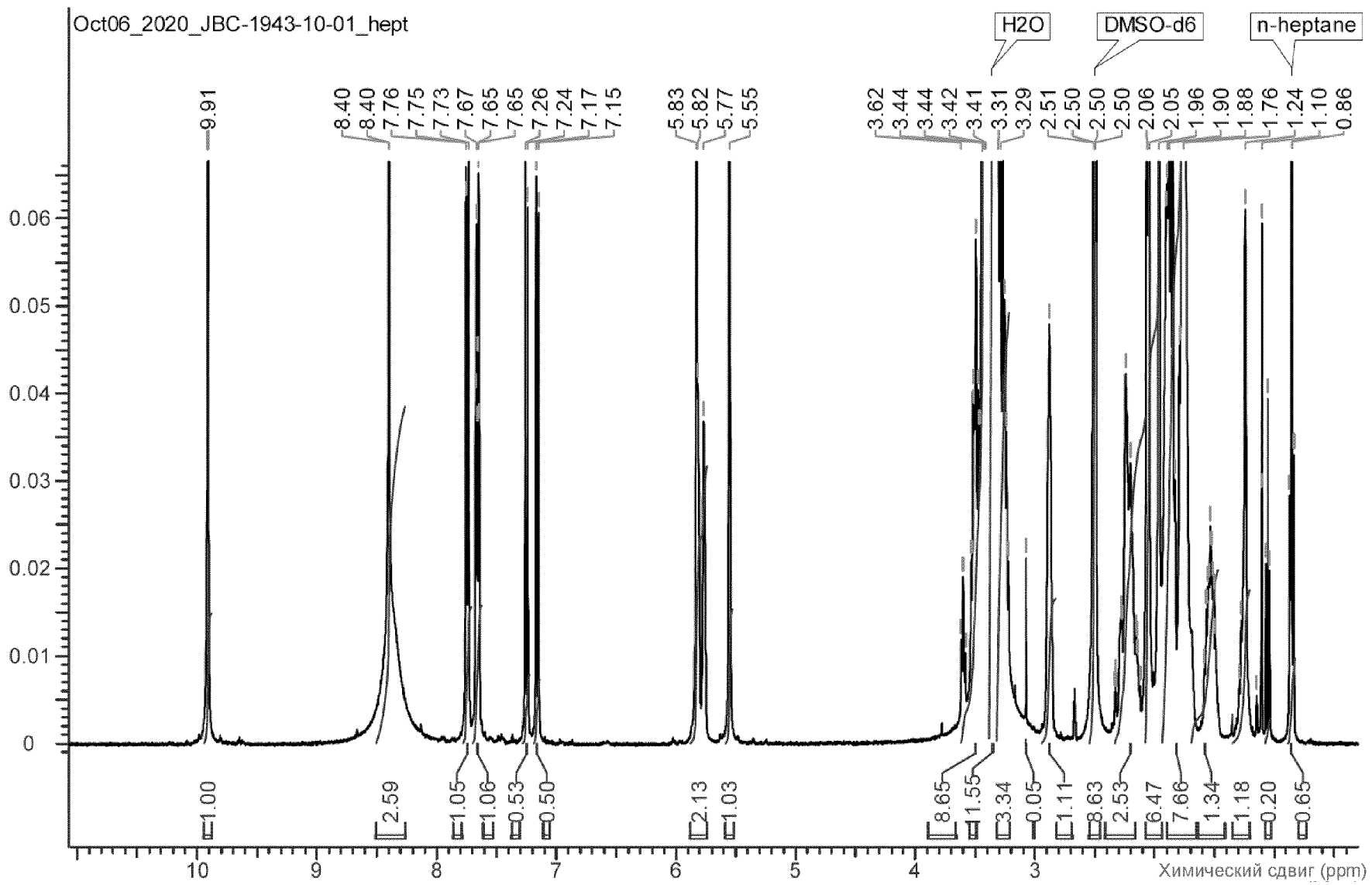


File: JBC-1943-10-01\_hept\_D8\_01.raw

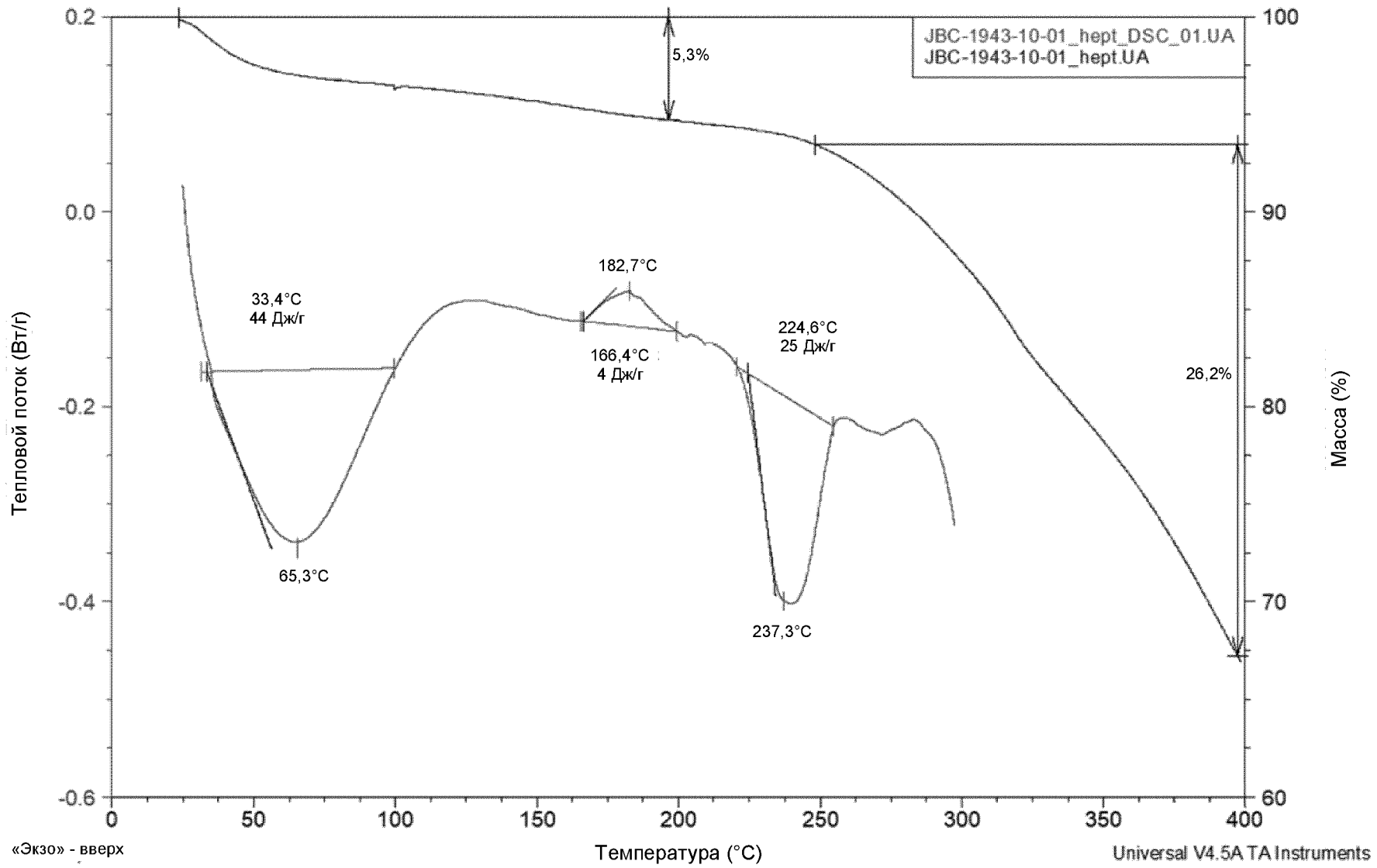
Фиг. 27A

86/174



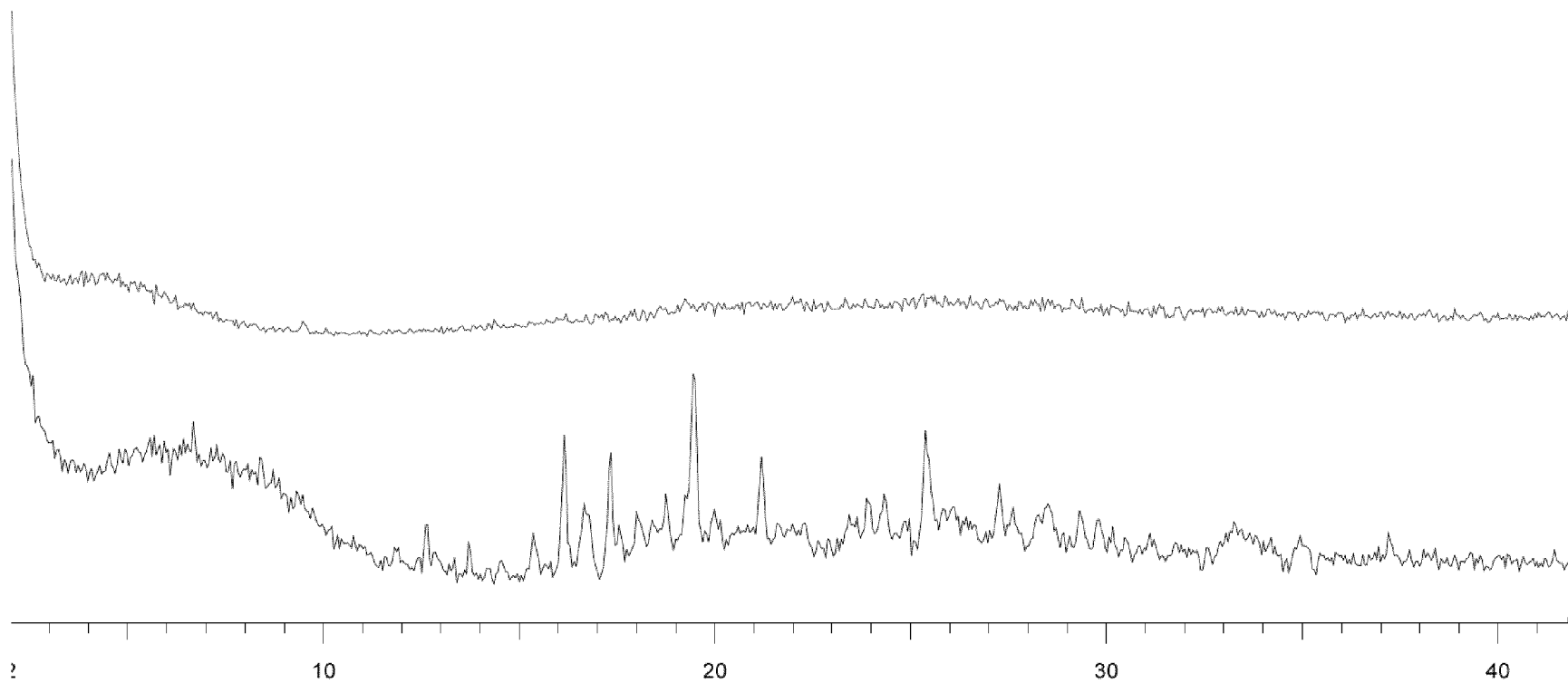


Фиг. 27В

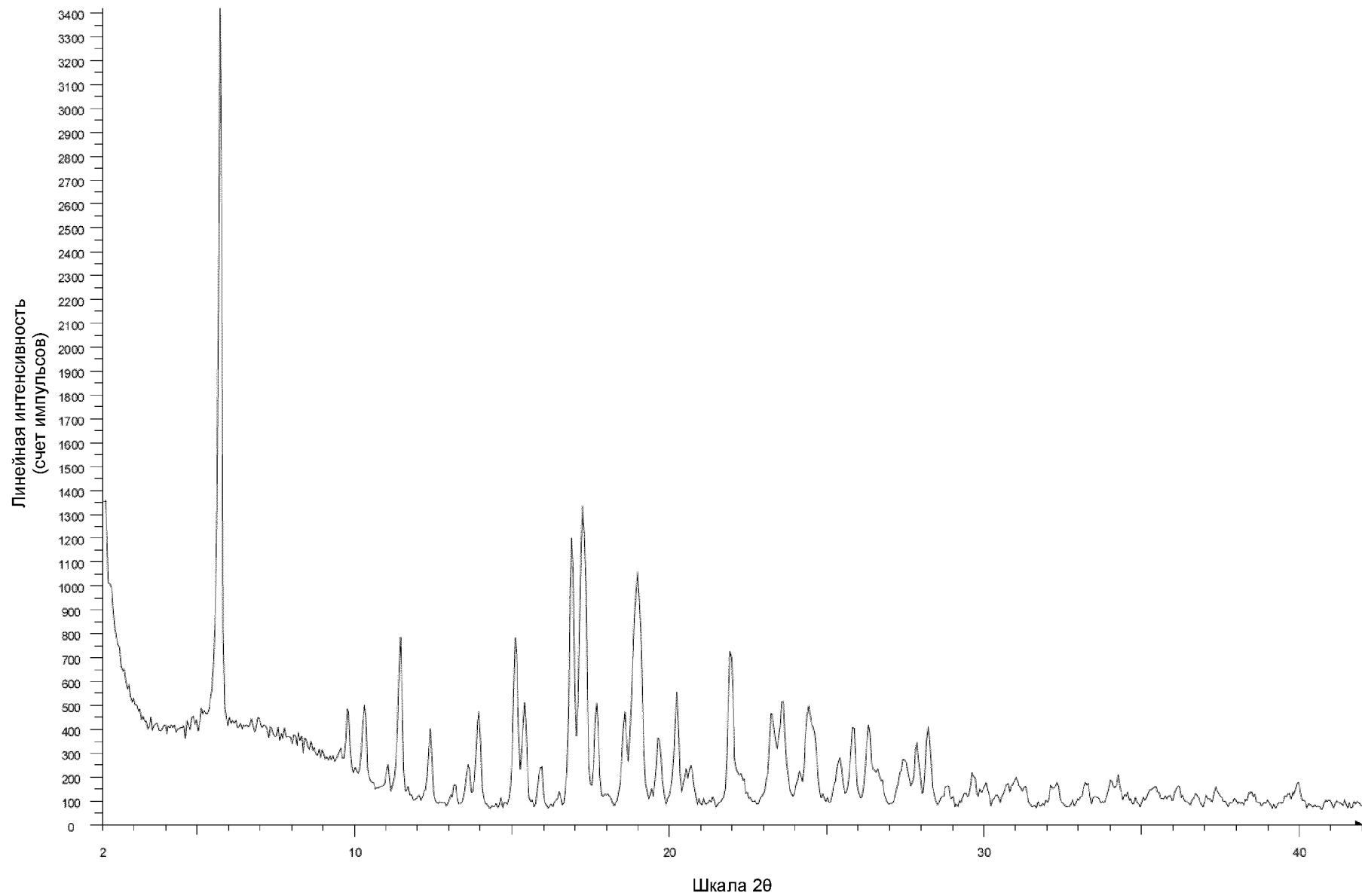


Фиг. 27С

**Фиг. 27D**



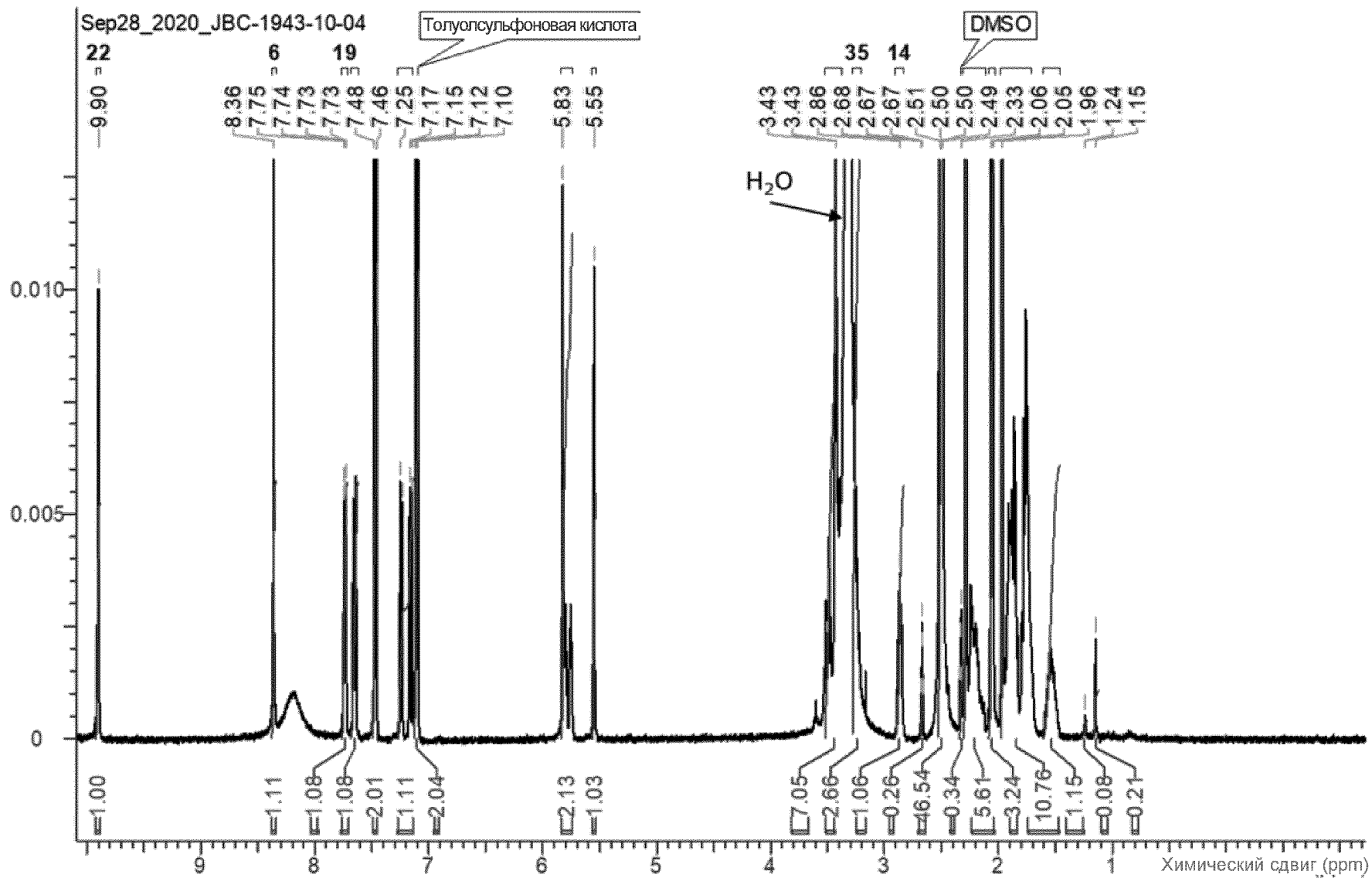
JBC-1943-10-01\_4075 - File: JBC-1943-10-01\_4075\_D8\_01.raw  
Y - 50.0 mm - JBC-1943-10-01\_hept - File: JBC-1943-10-01\_hept\_D8\_01.raw



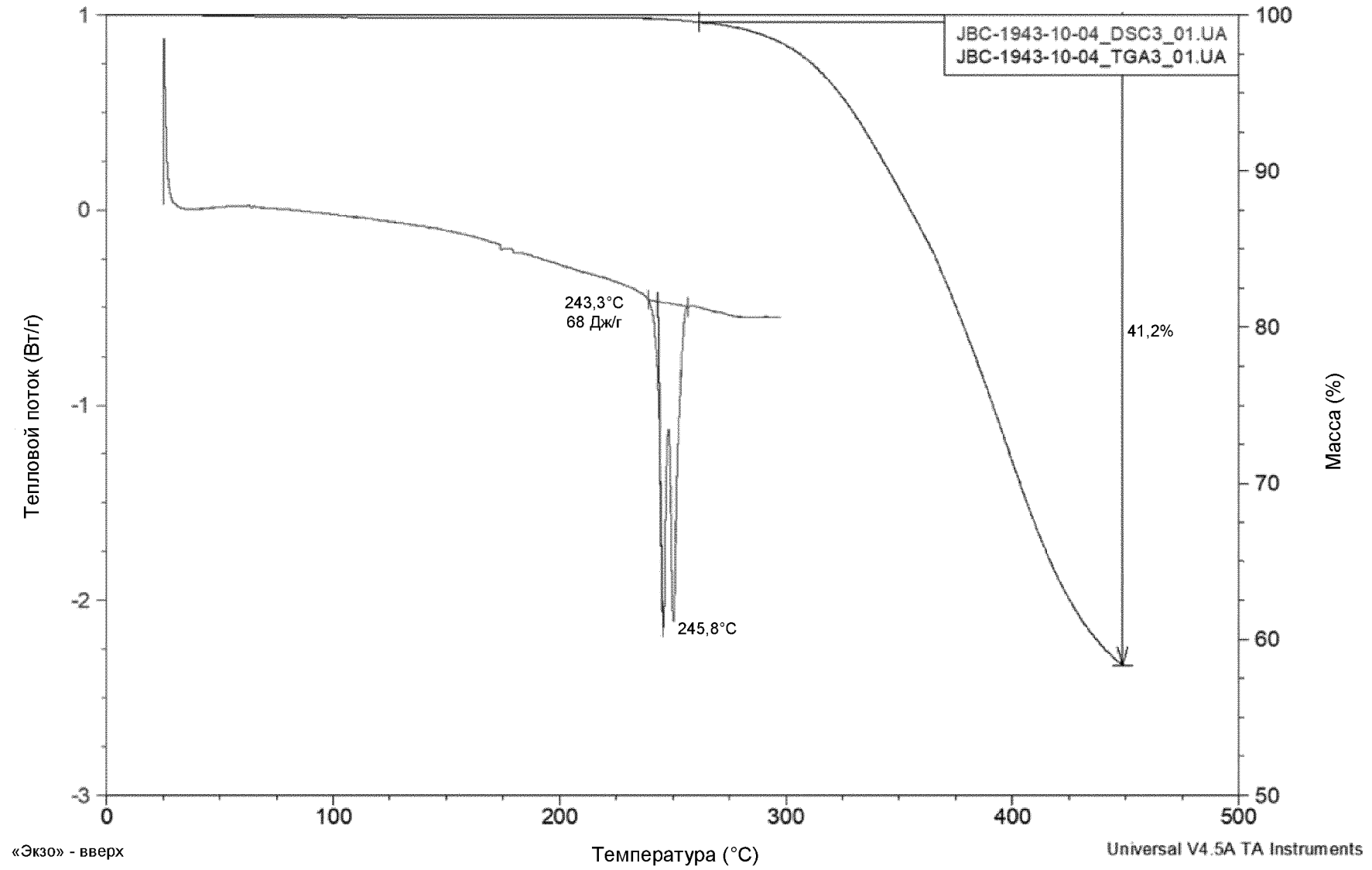
File: JBC-1943-10-04\_D8\_02.raw

Фиг. 28А

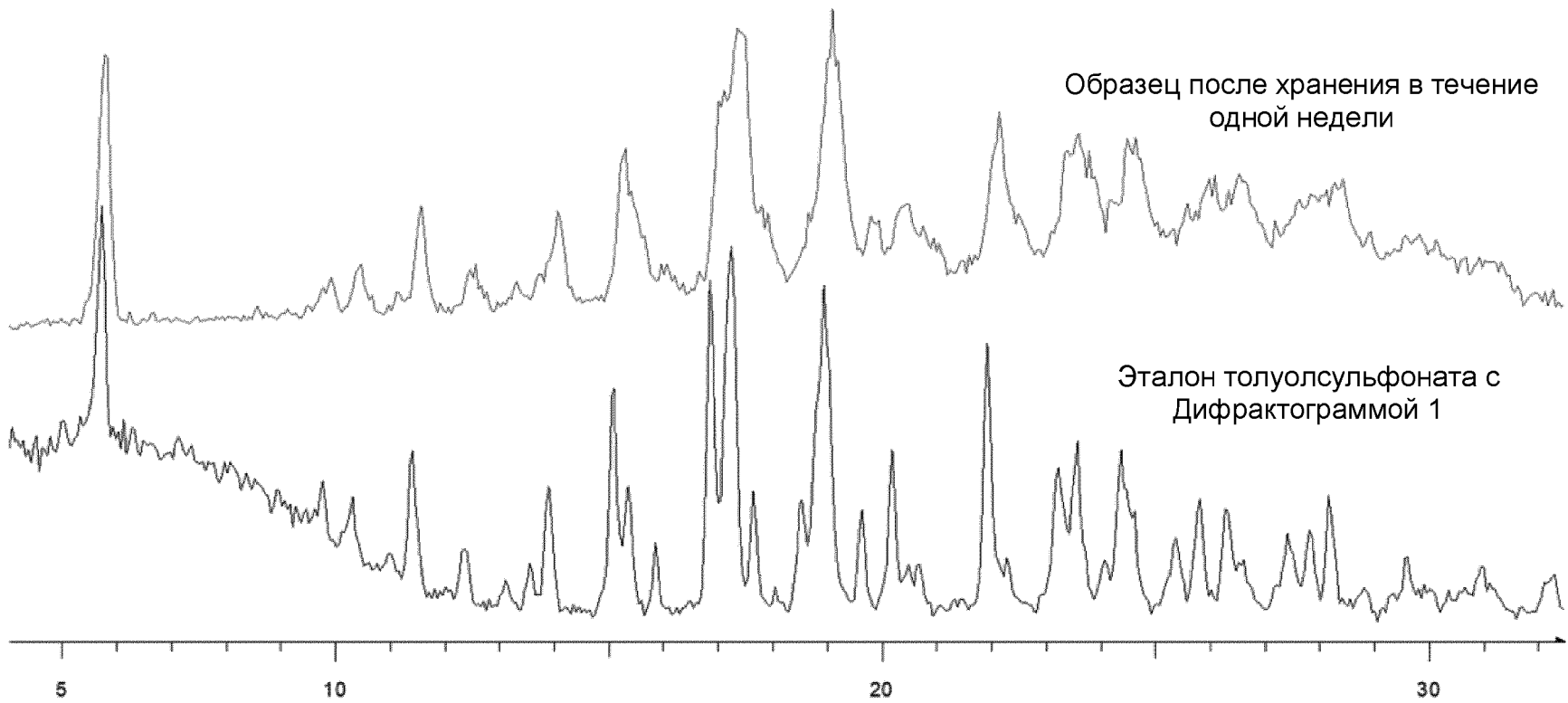
90/174



Фиг. 28В

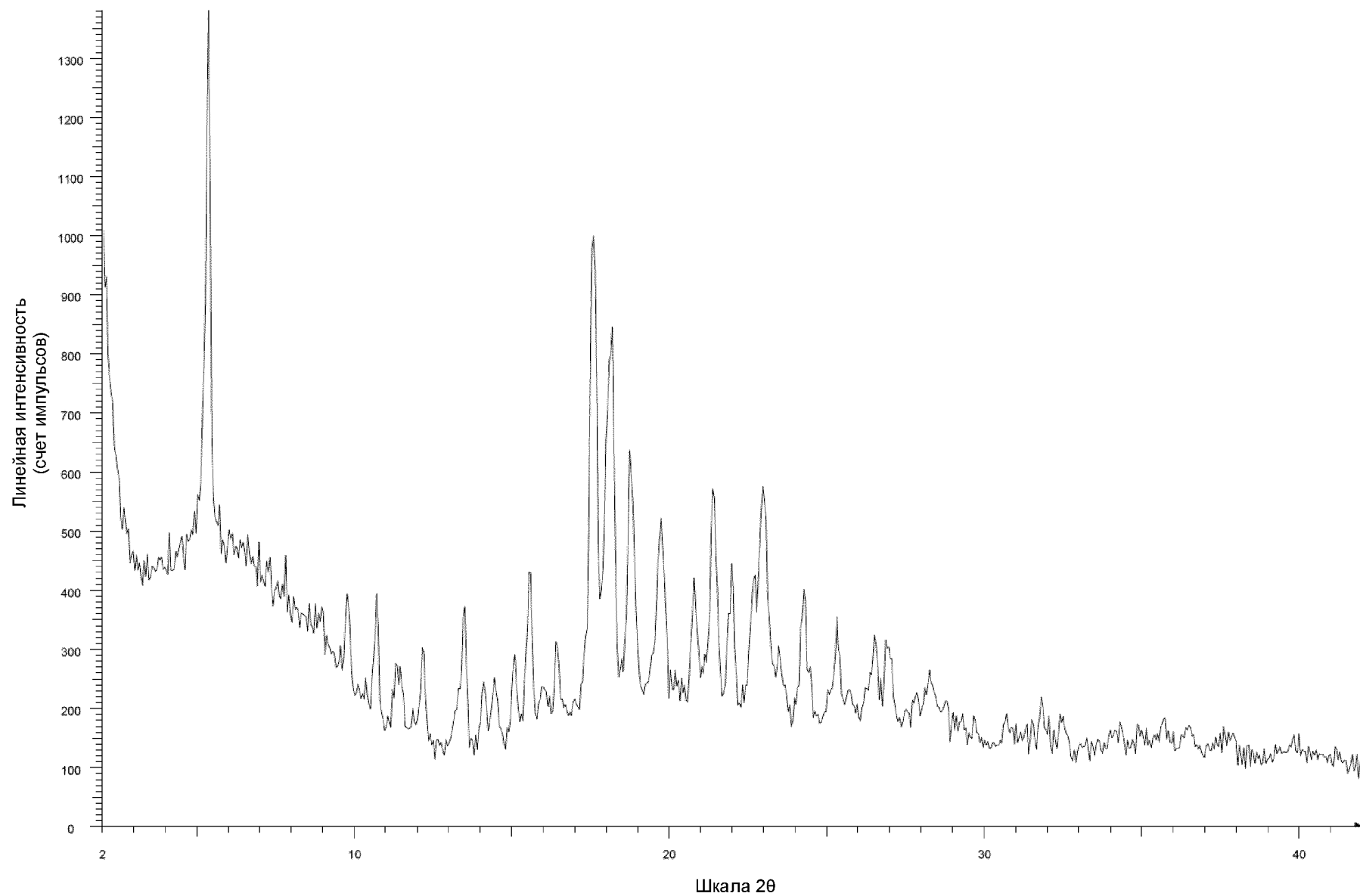


Фиг. 28С



JBC-1943-10-04\_4075 - File: JBC-1943-10-04\_4075.raw  
Y - 55.0 mm - JBC-1943-10-04 - File: JBC-1943-10-04\_05\_01.raw

Фиг. 28D

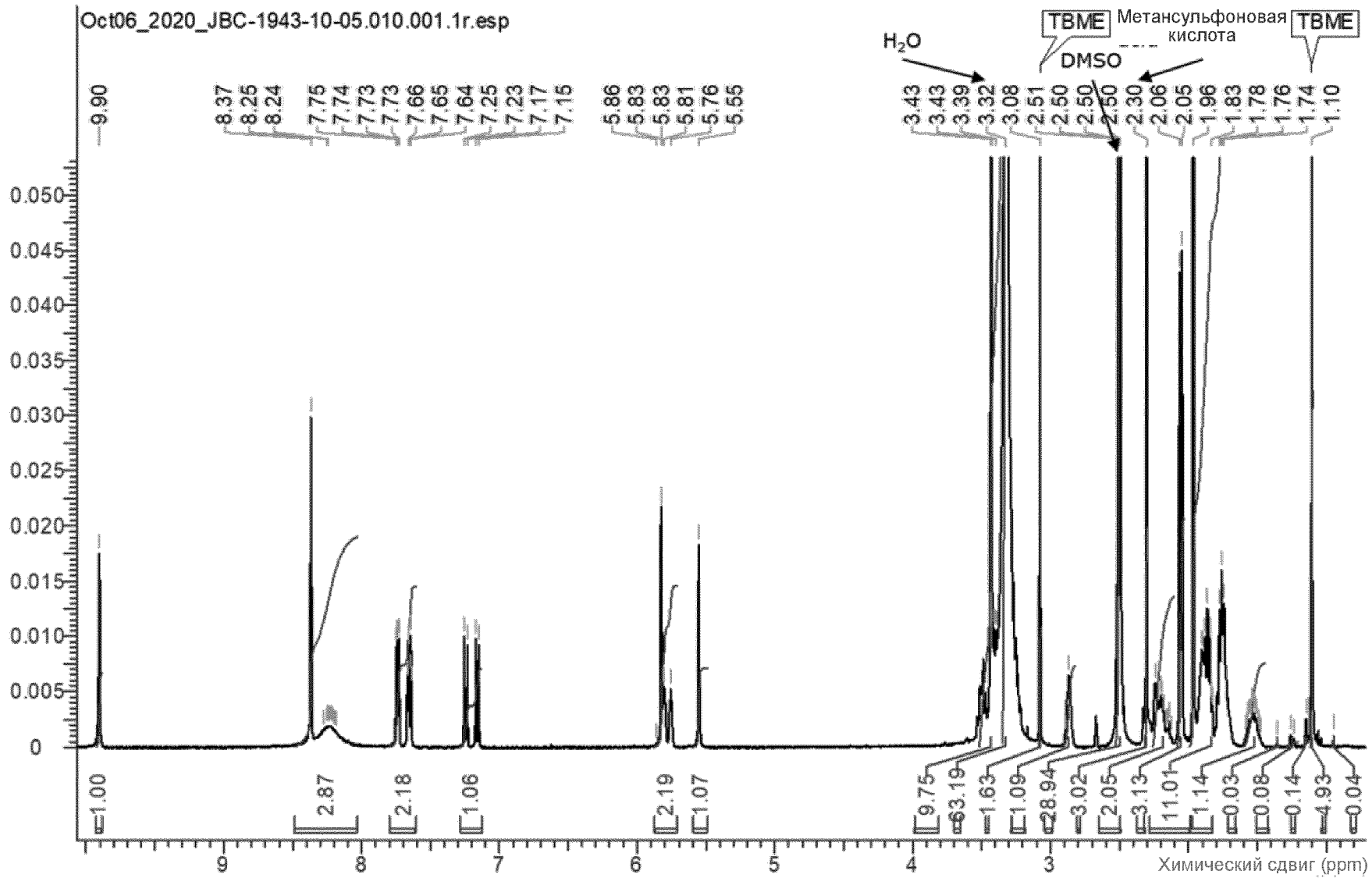


File: JBC-1943-10-05\_D8\_01.raw

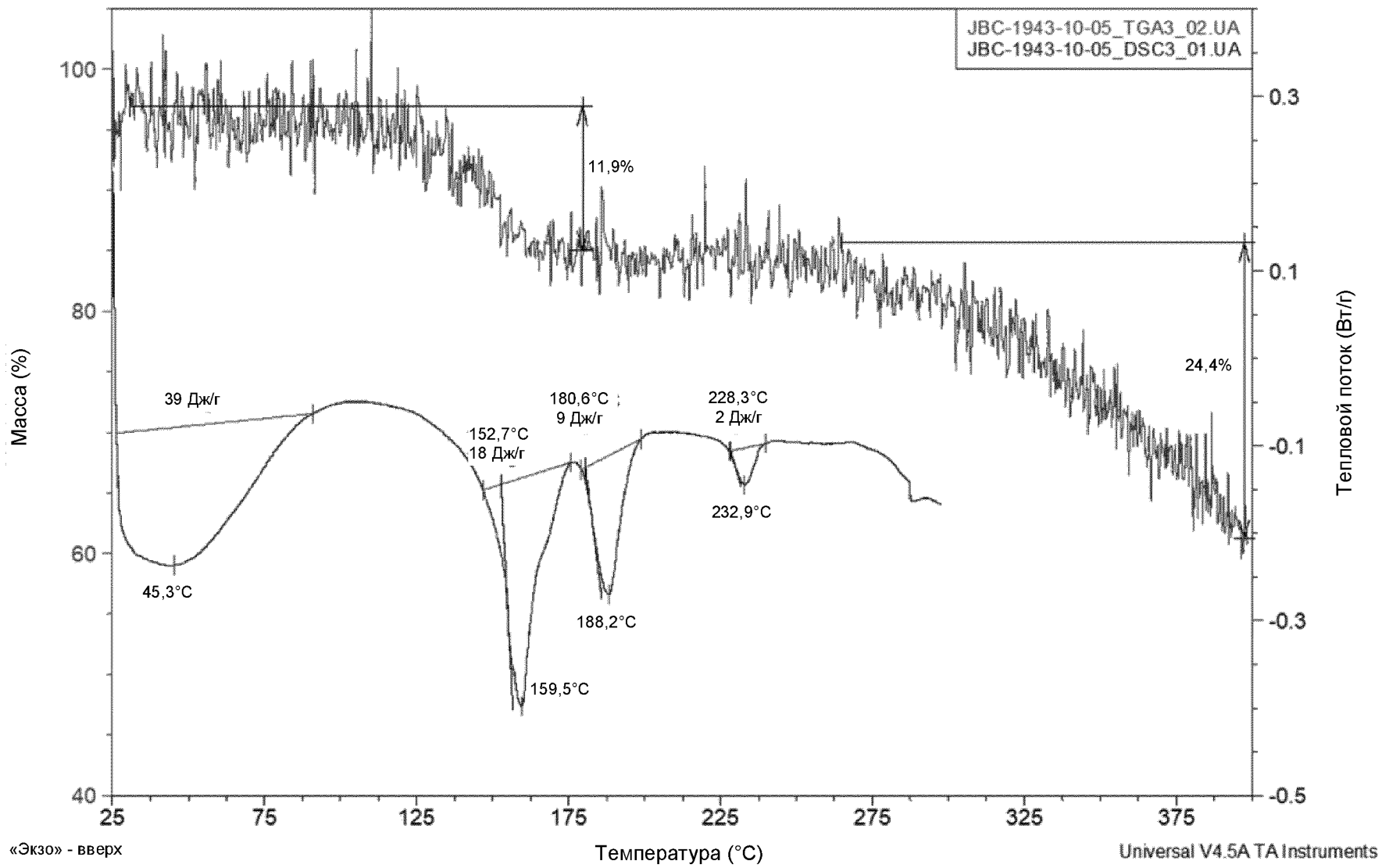
Фиг. 29А

94/174

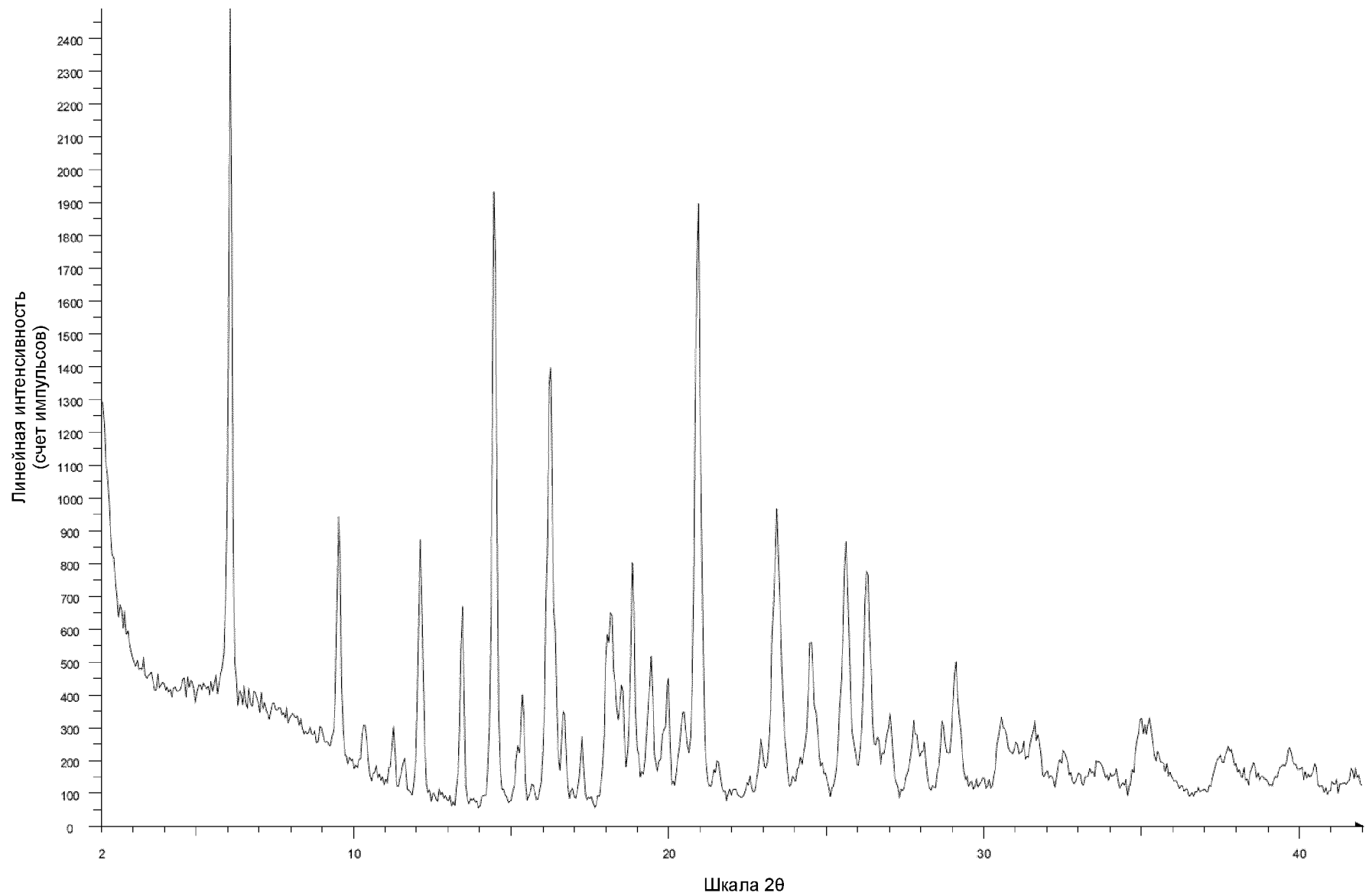




Фиг. 29В



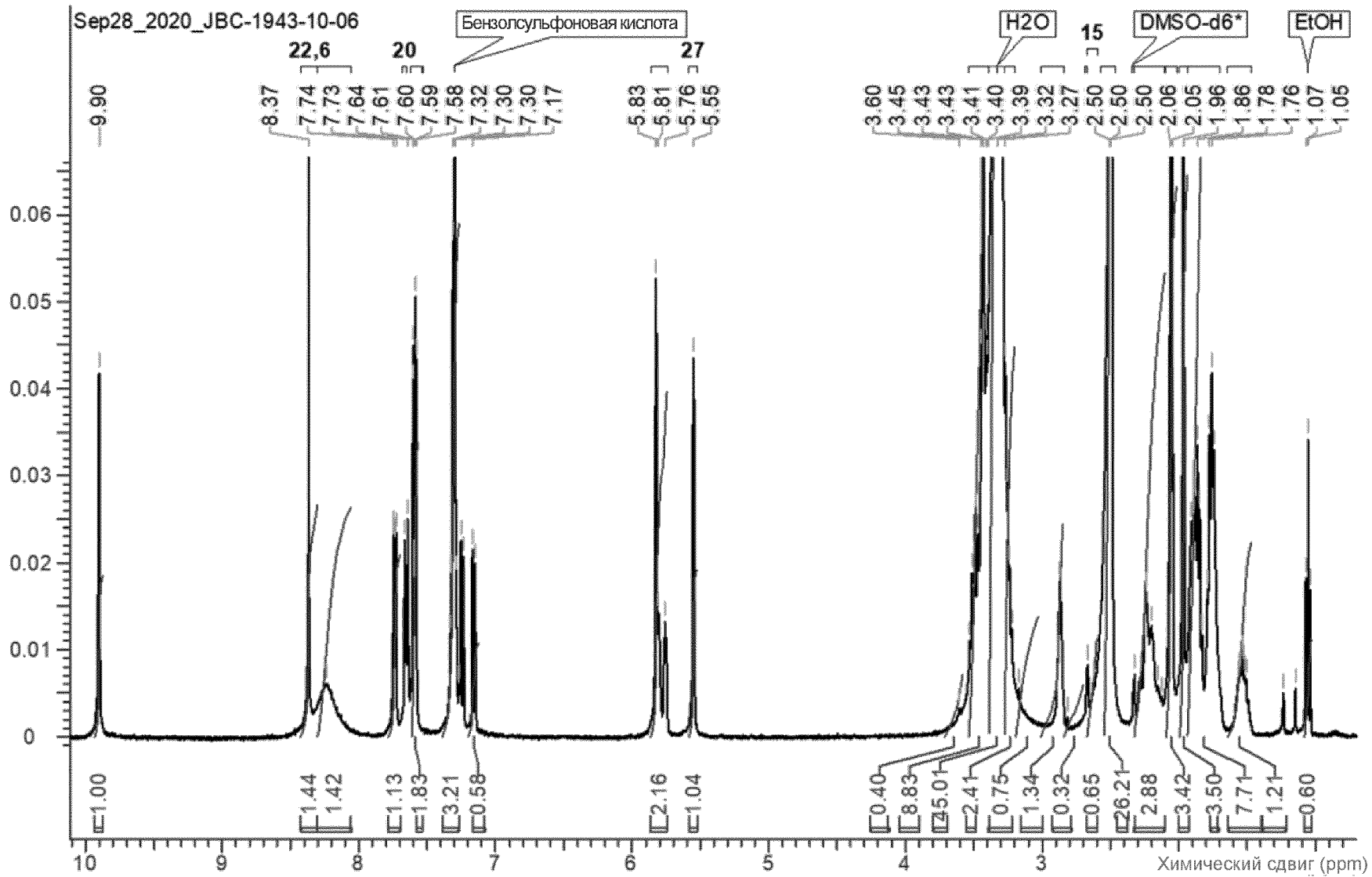
Фиг. 29С



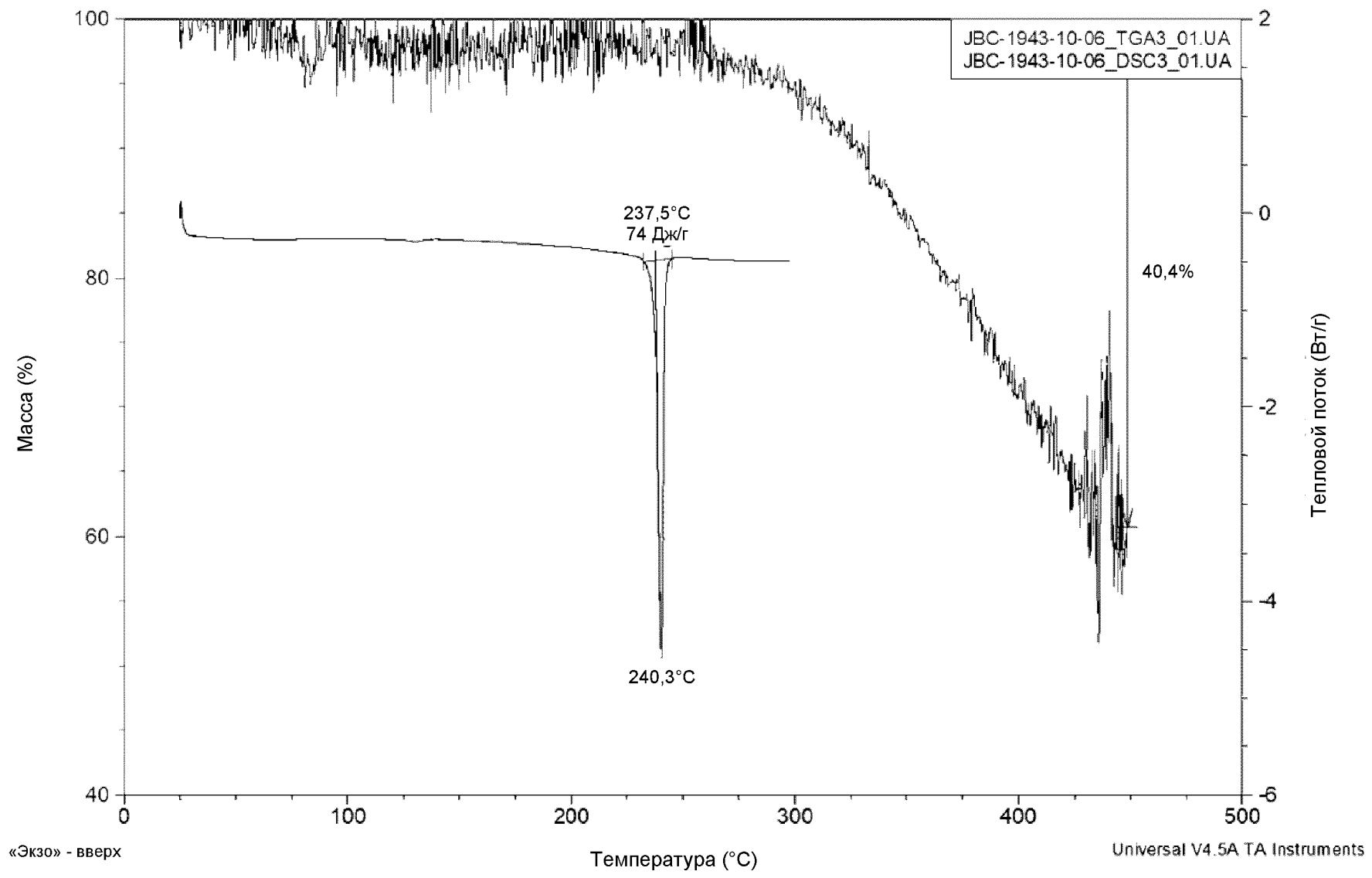
File: JBC-1943-10-06\_D8\_02.raw

Фиг. 30А

97/174



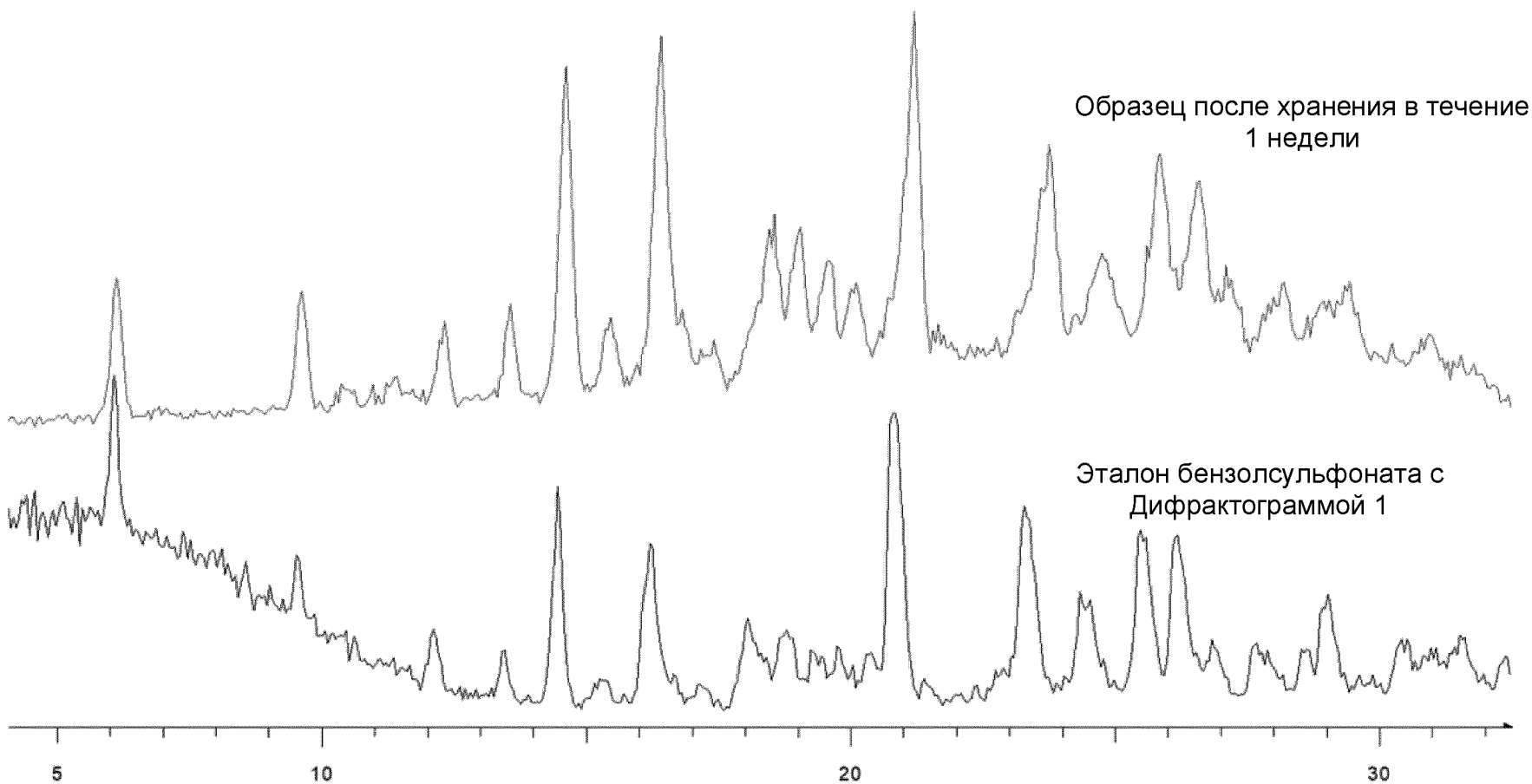
Фиг. 30В



Фиг. 30С

«Экзо» - вверх

Universal V4.5A TA Instruments

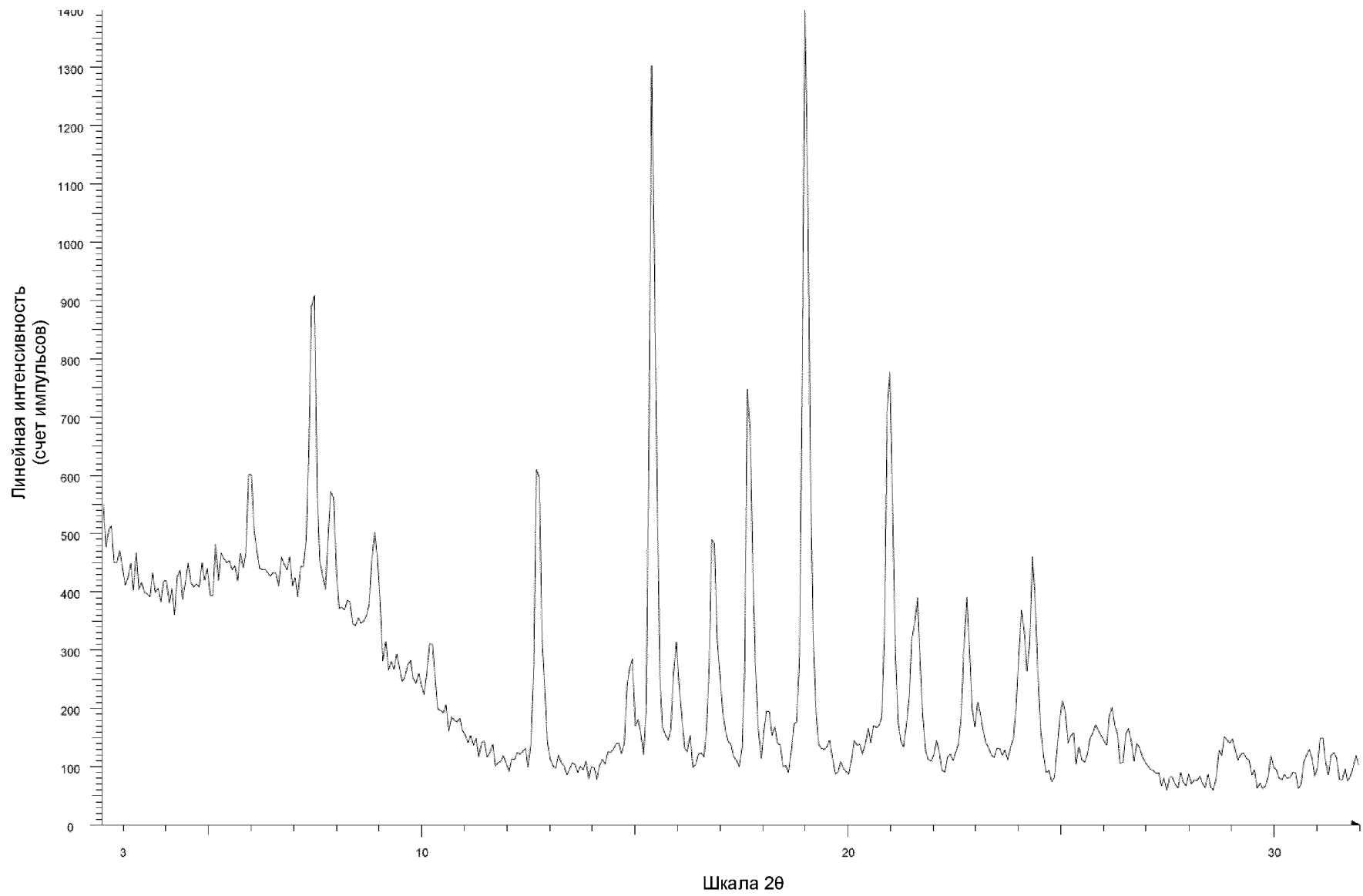


Образец после хранения в течение  
1 недели

Эталон бензолсульфоната с  
Дифрактограммой 1

Фиг. 30D

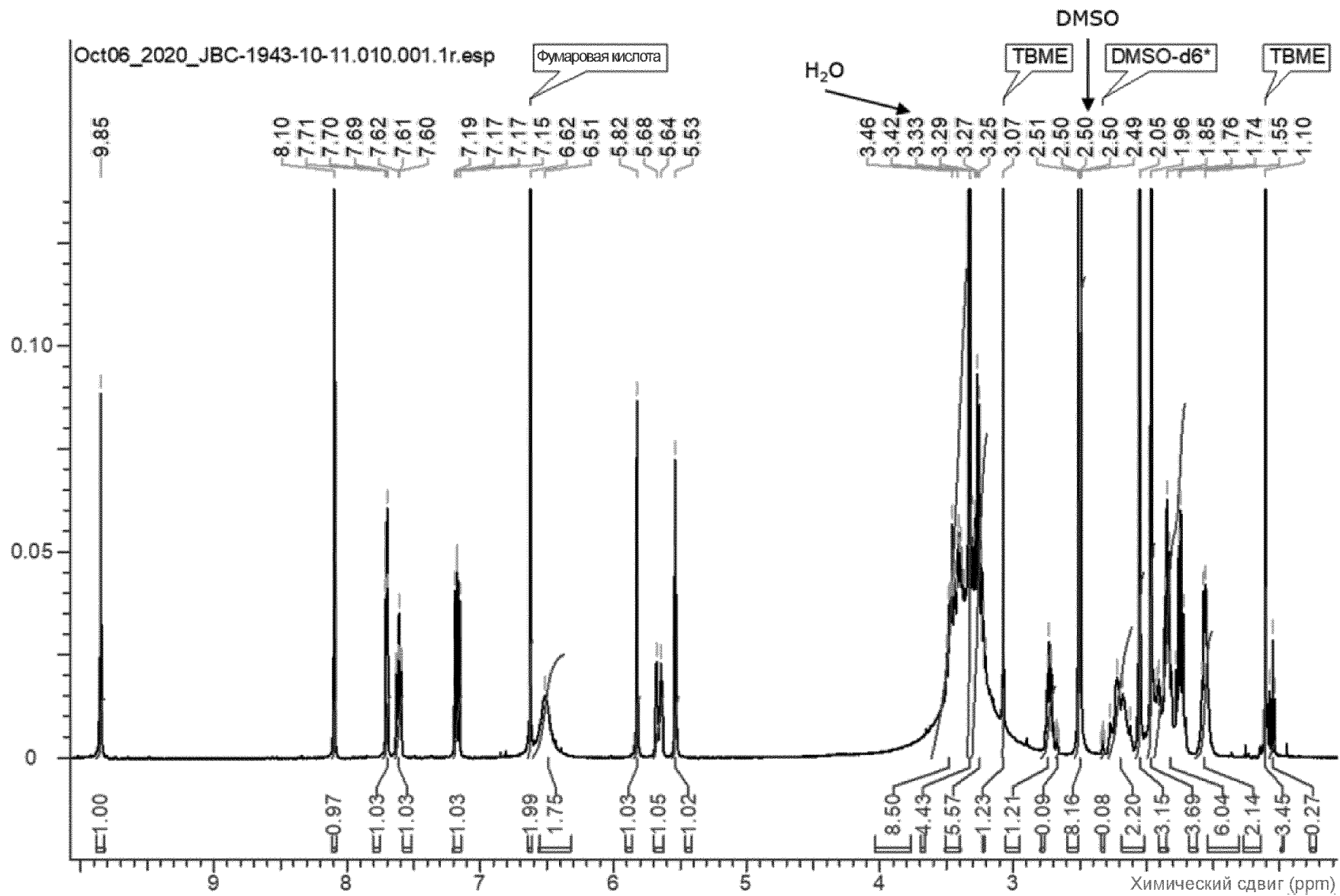
100/174



File: JBC-1943-10-11\_D8\_01.raw

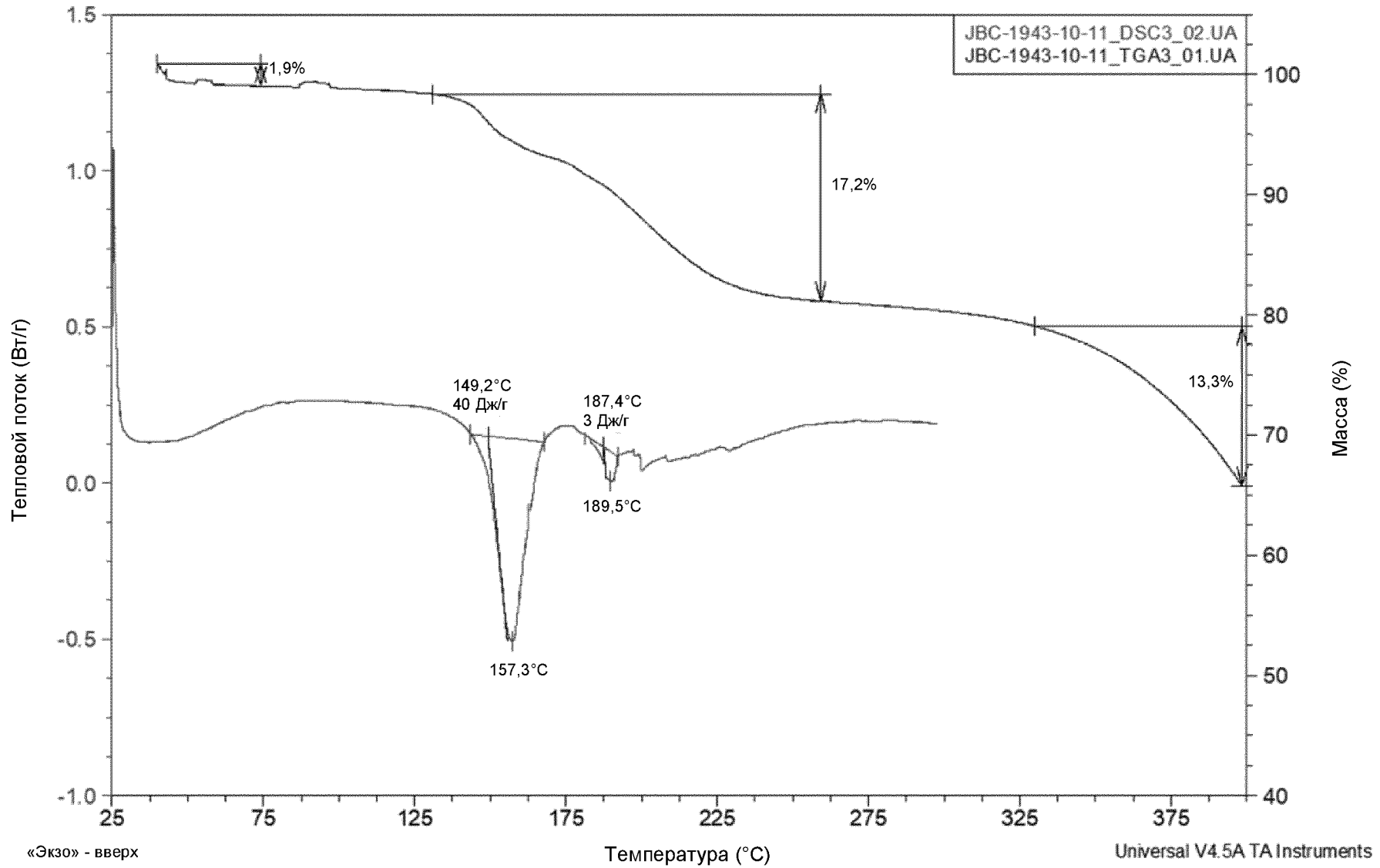
Фиг. 31А

101/174

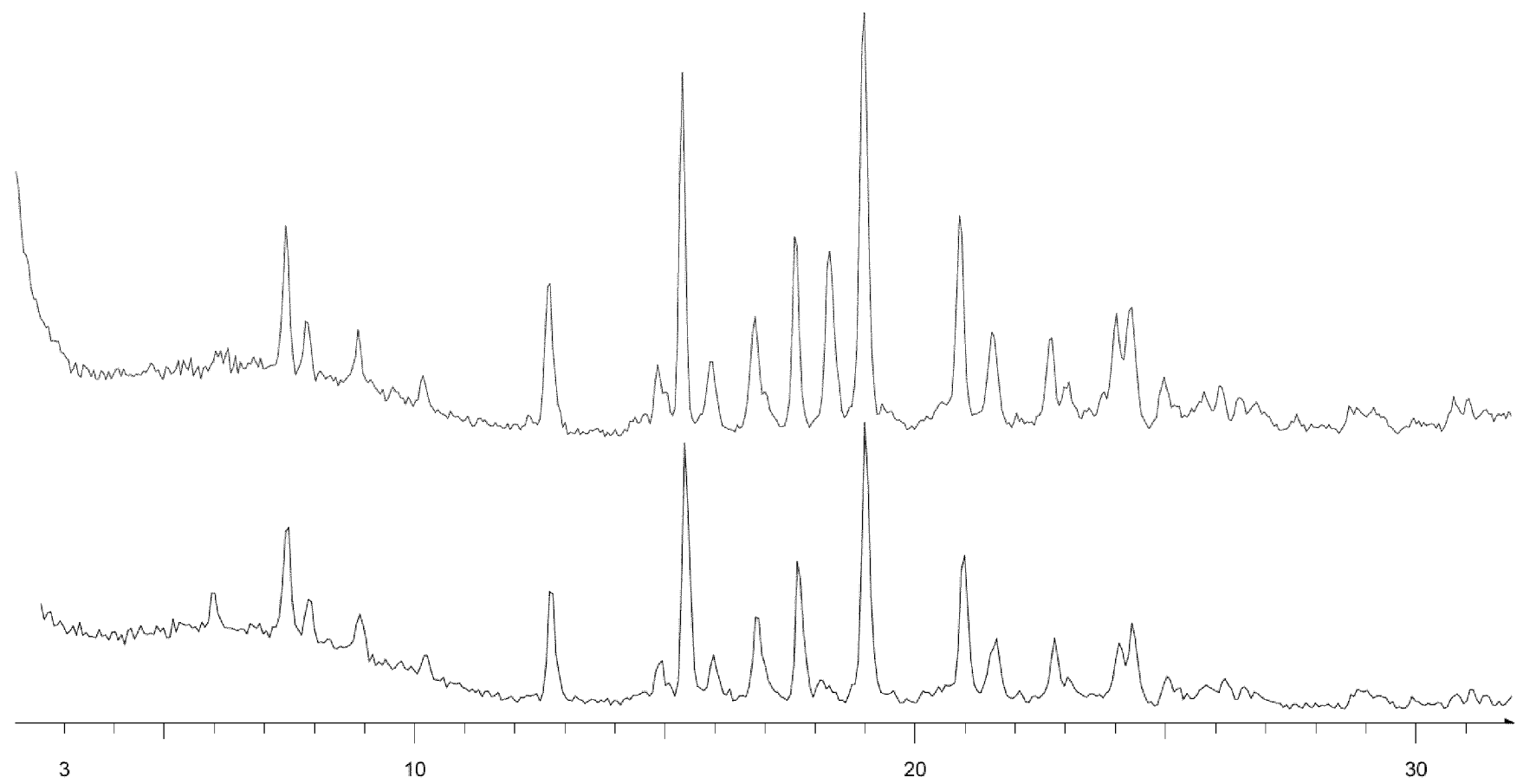


Фиг. 31В





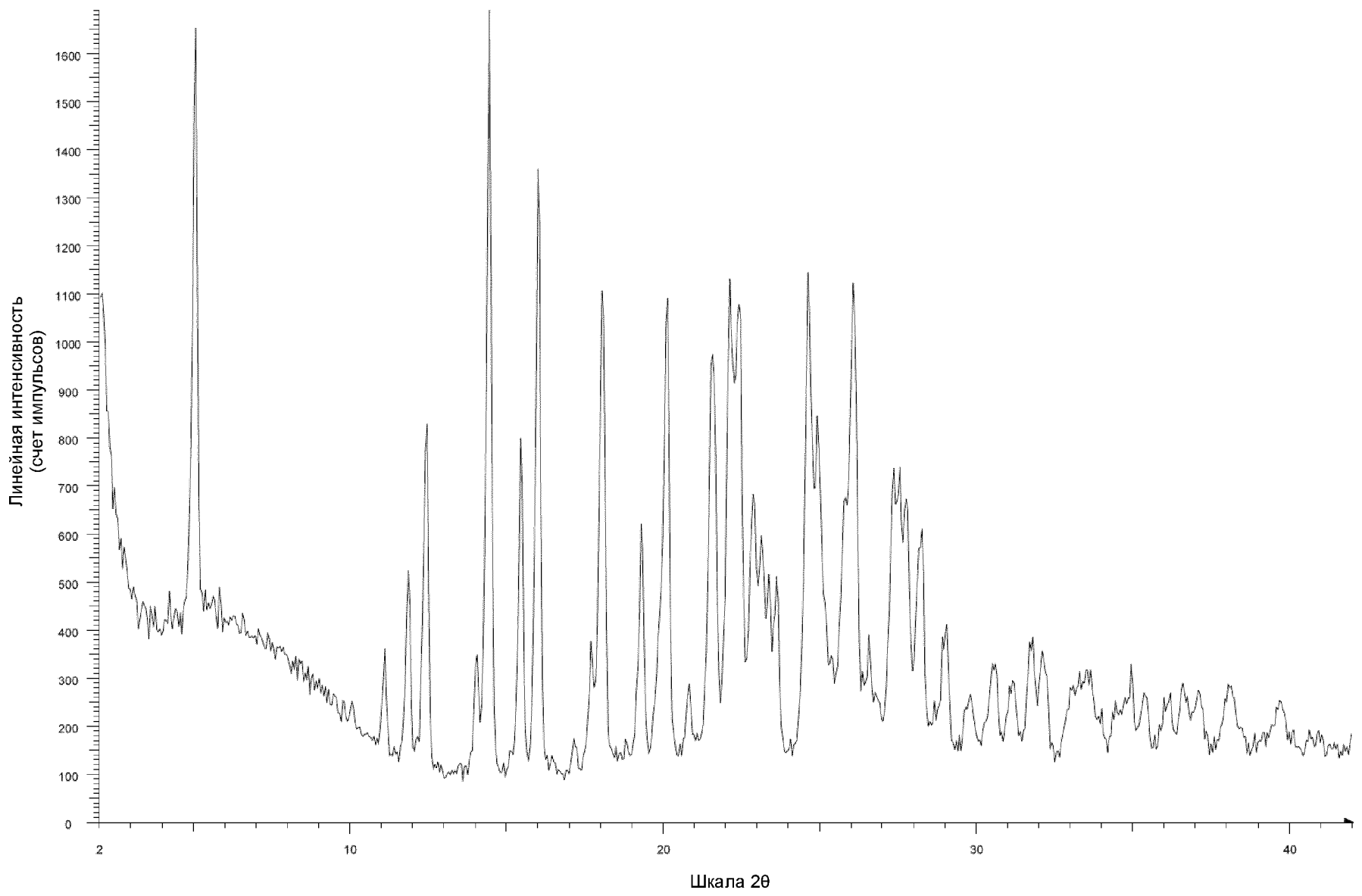
Фиг. 31С



Фиг. 31D

104/174

JBC-1943-10-11\_4075 - File: JBC-1943-10-11\_4075\_D8\_01.raw  
Y - 50.0 mm - JBC-1943-10-11 - File: JBC-1943-10-11\_D8\_01.raw

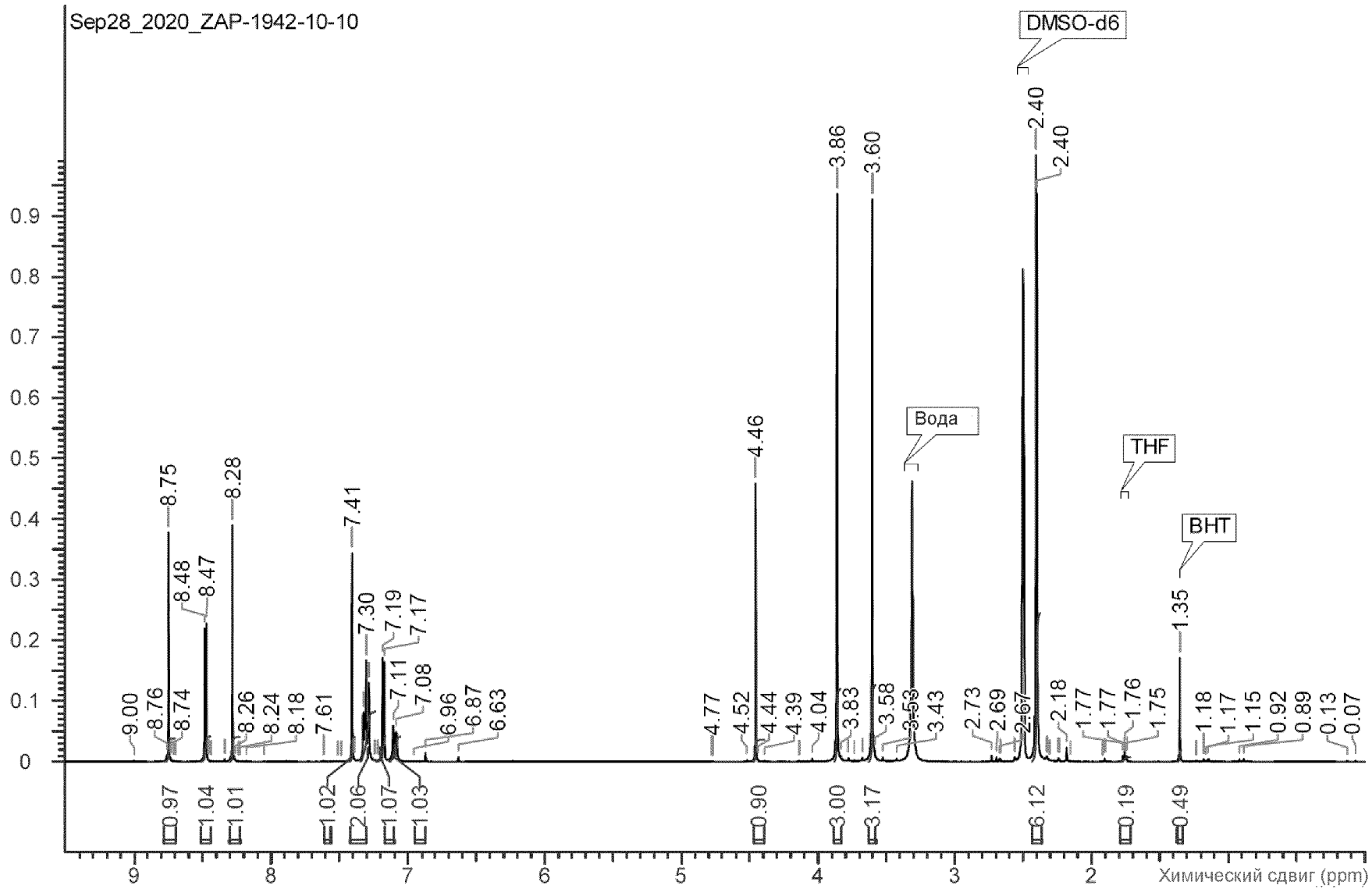


File: ZAP-1942-10-10\_D8\_01.raw

Фиг. 32A

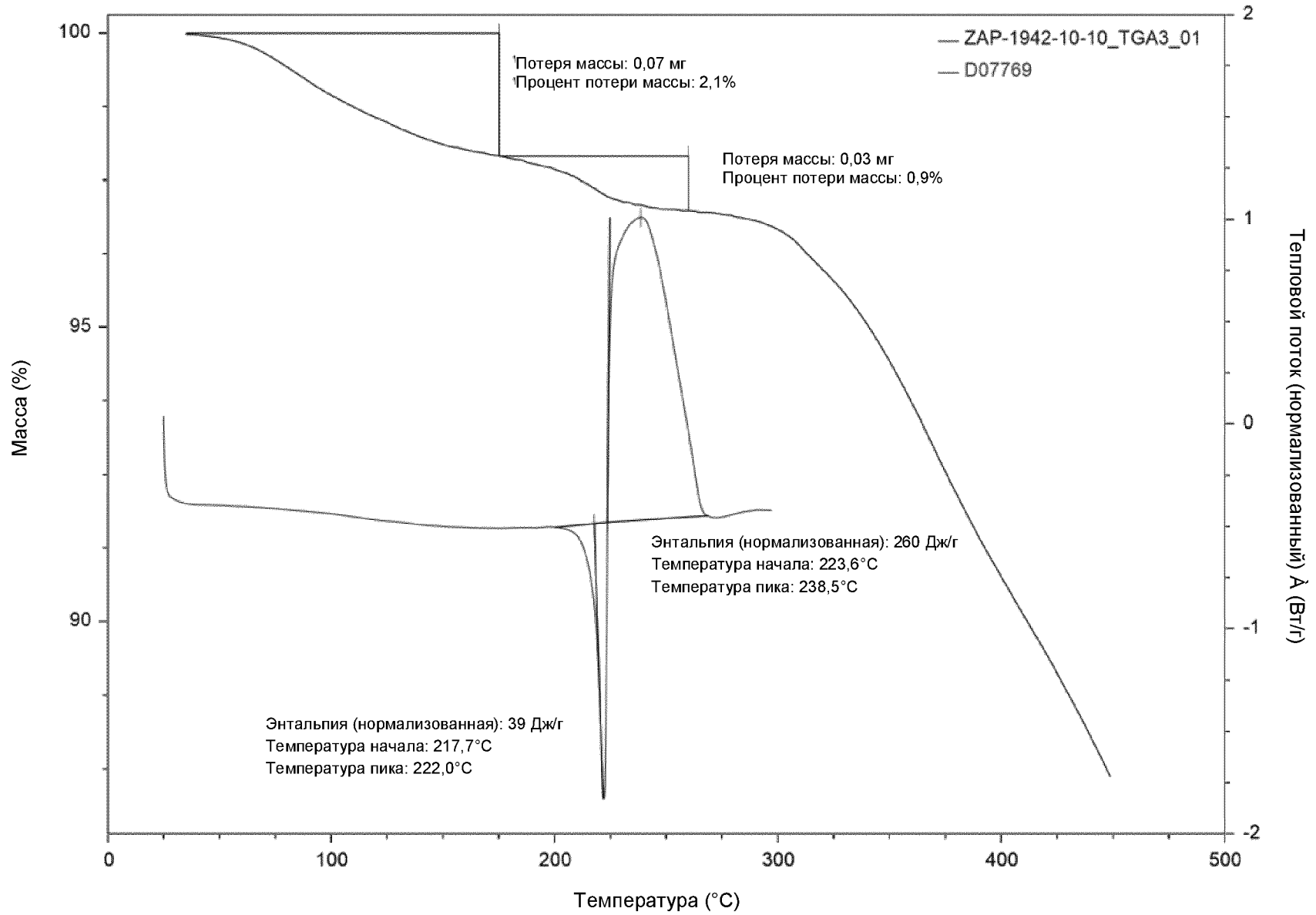
105/174

Sep28\_2020\_ZAP-1942-10-10

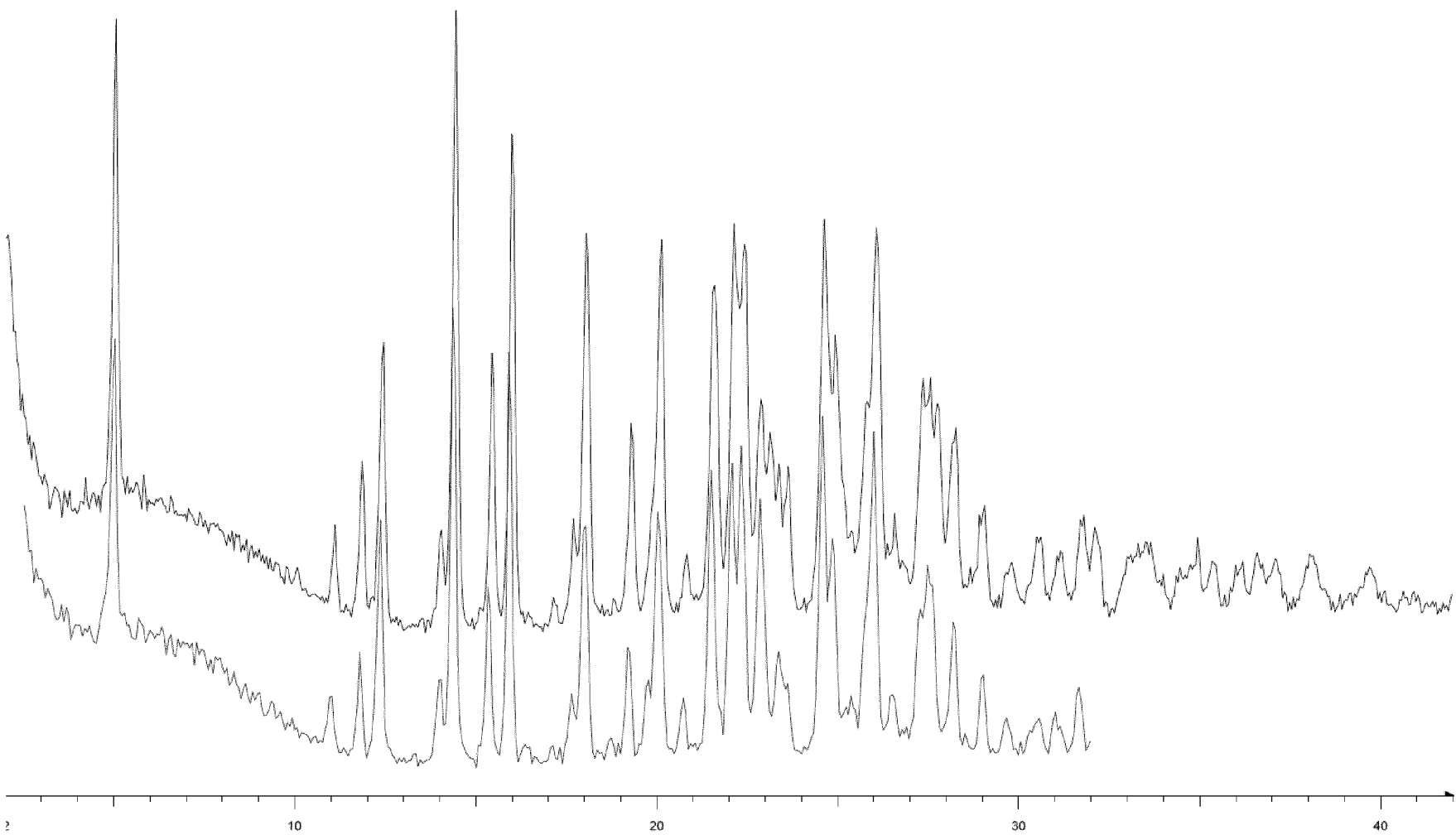


Фиг. 32В

### ZAP-1942-10-10\_Overlay



Фиг. 32С

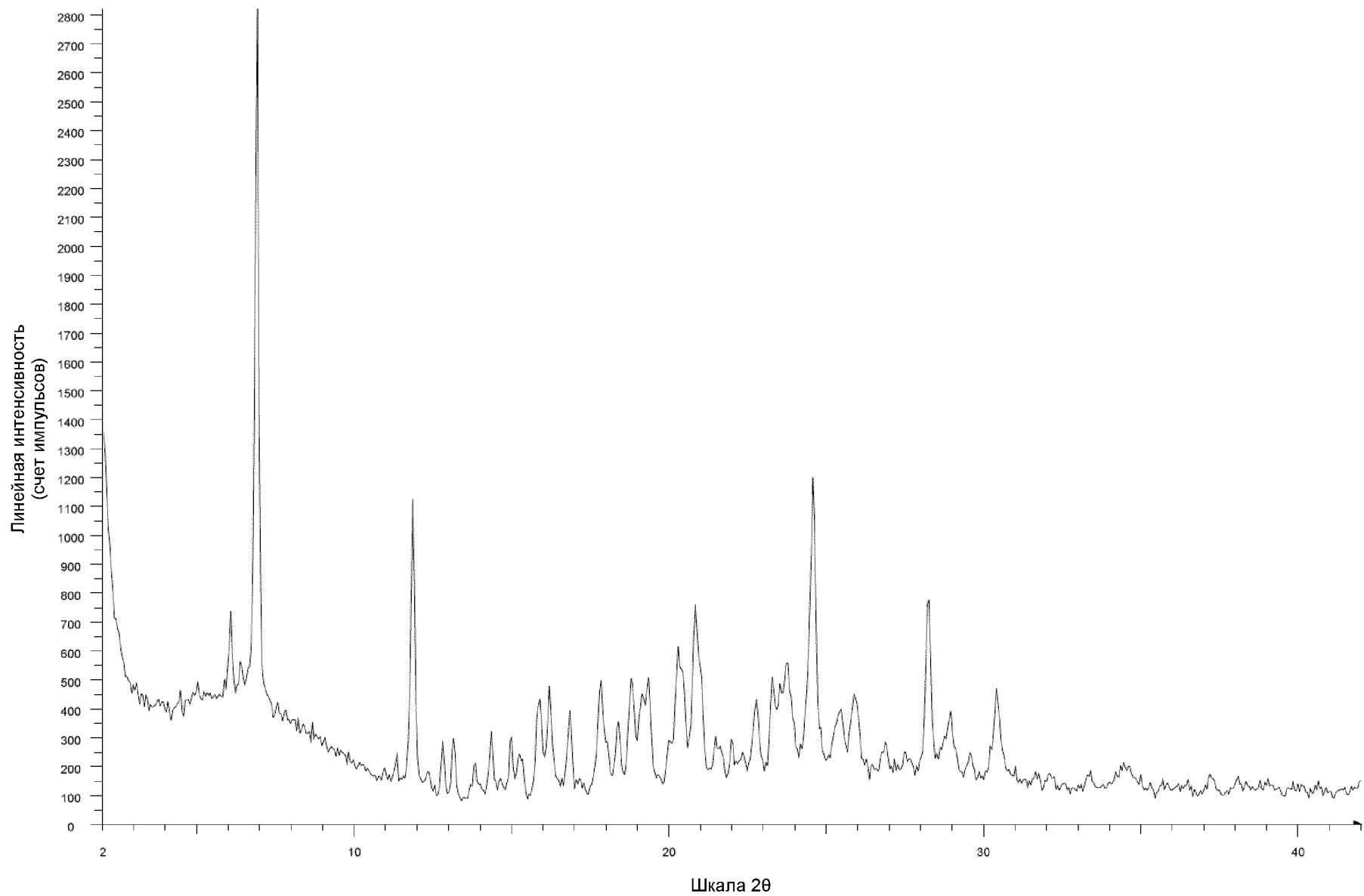


Фир. 32D

108/174

Шкала 2θ

File: ZAP-1942-10-10\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-10-10\_40\_75\_D8\_01.raw

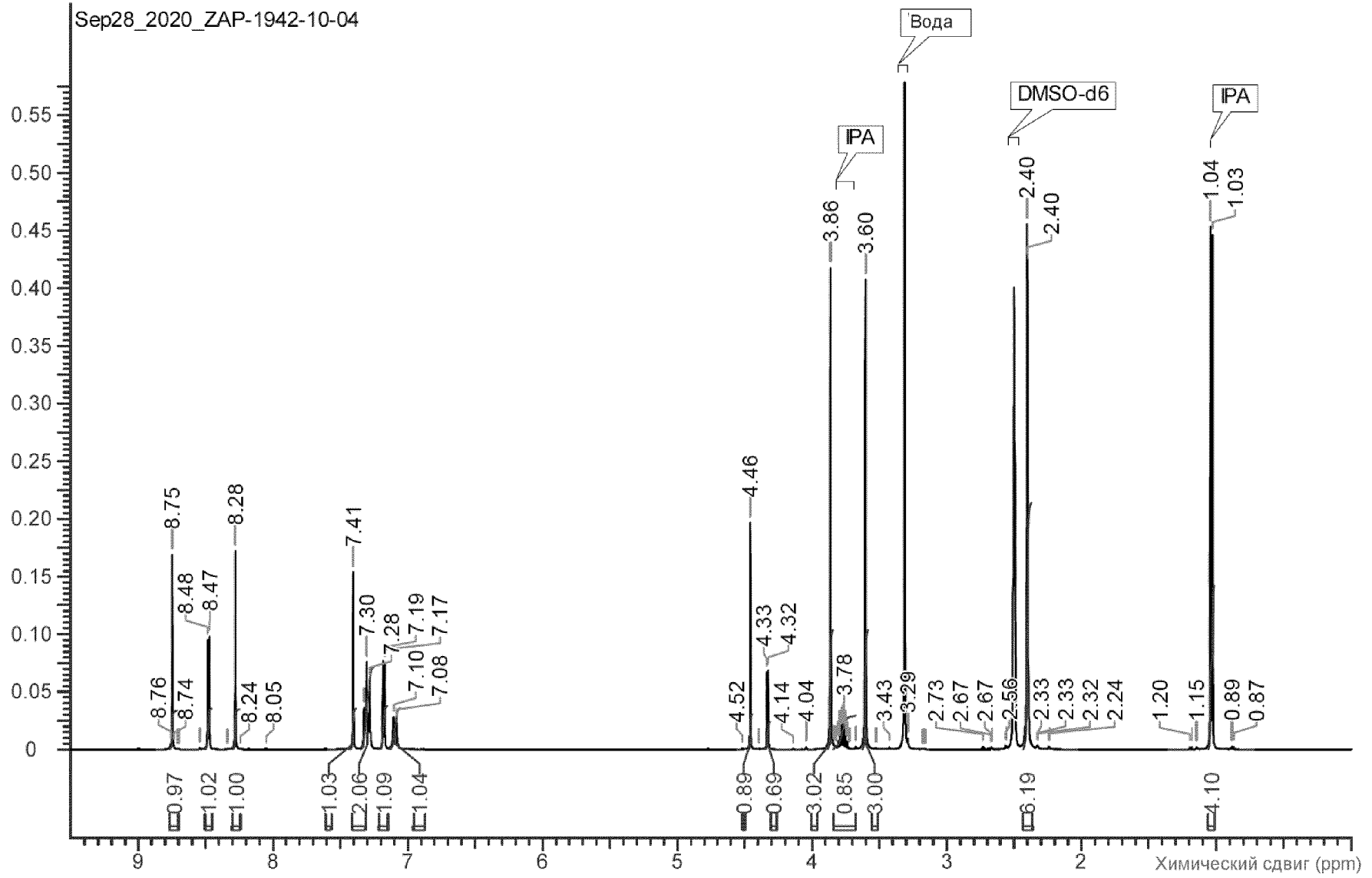


File: ZAP-1942-10-04\_D8\_01.raw

Фиг. 33А

109/174

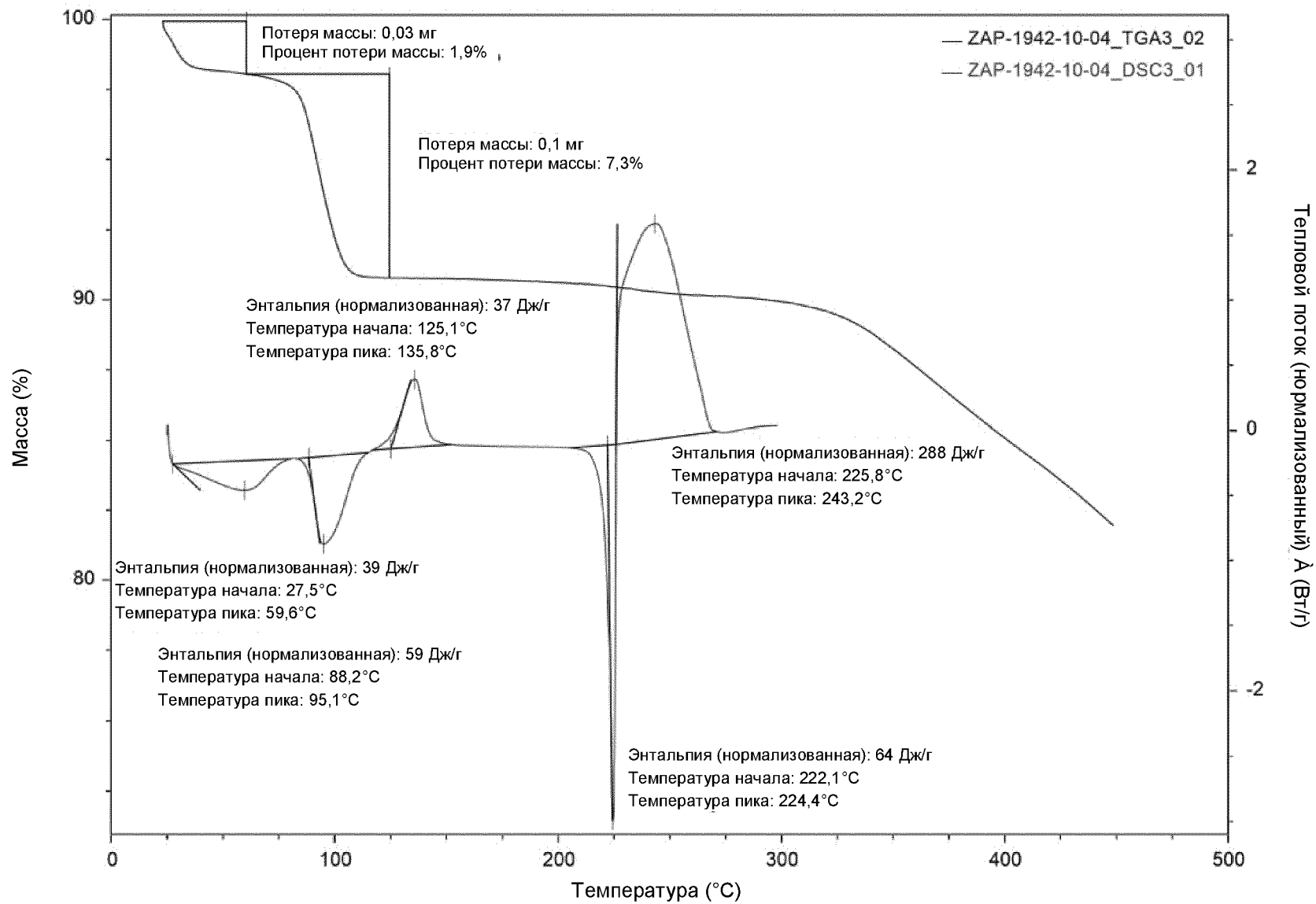
Sep28\_2020\_ZAP-1942-10-04



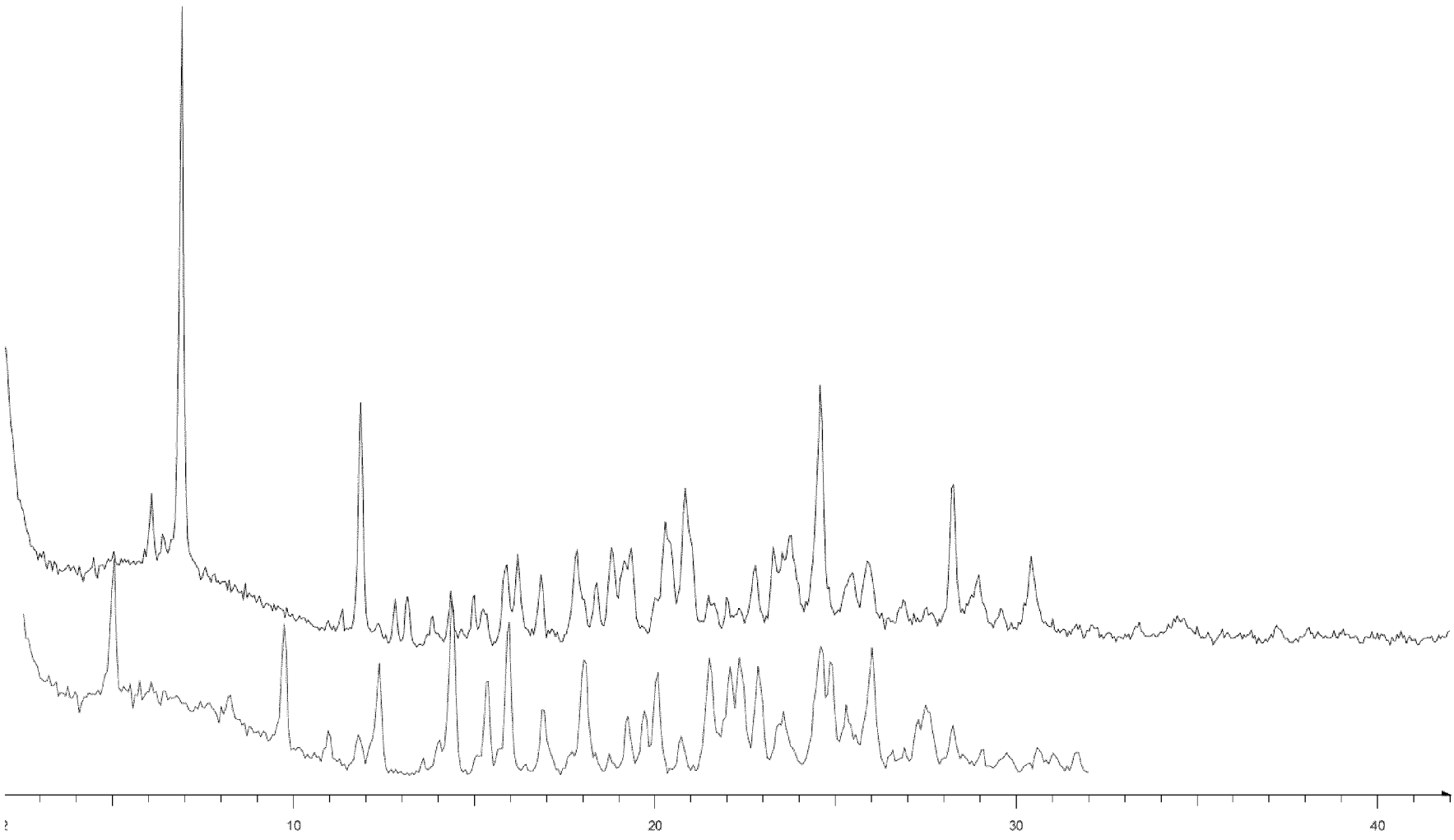
Фиг. 33В



ZAP-1942-10-04\_Overlay



Фиг. 33С

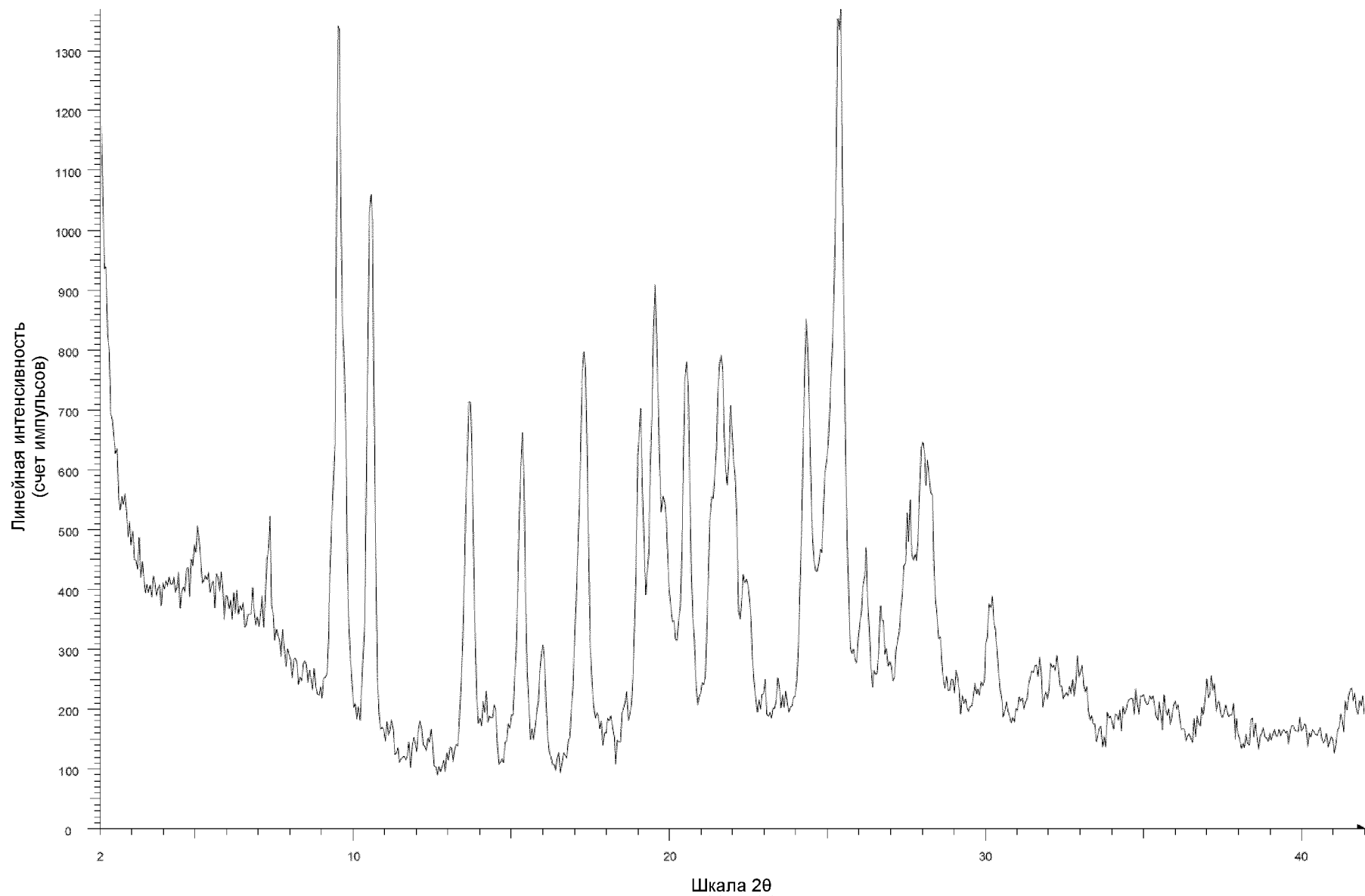


File: ZAP-1942-10-04\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-10-04\_40\_75\_D8\_01.raw

Шкала 2θ

Фиг. 33D

112/174

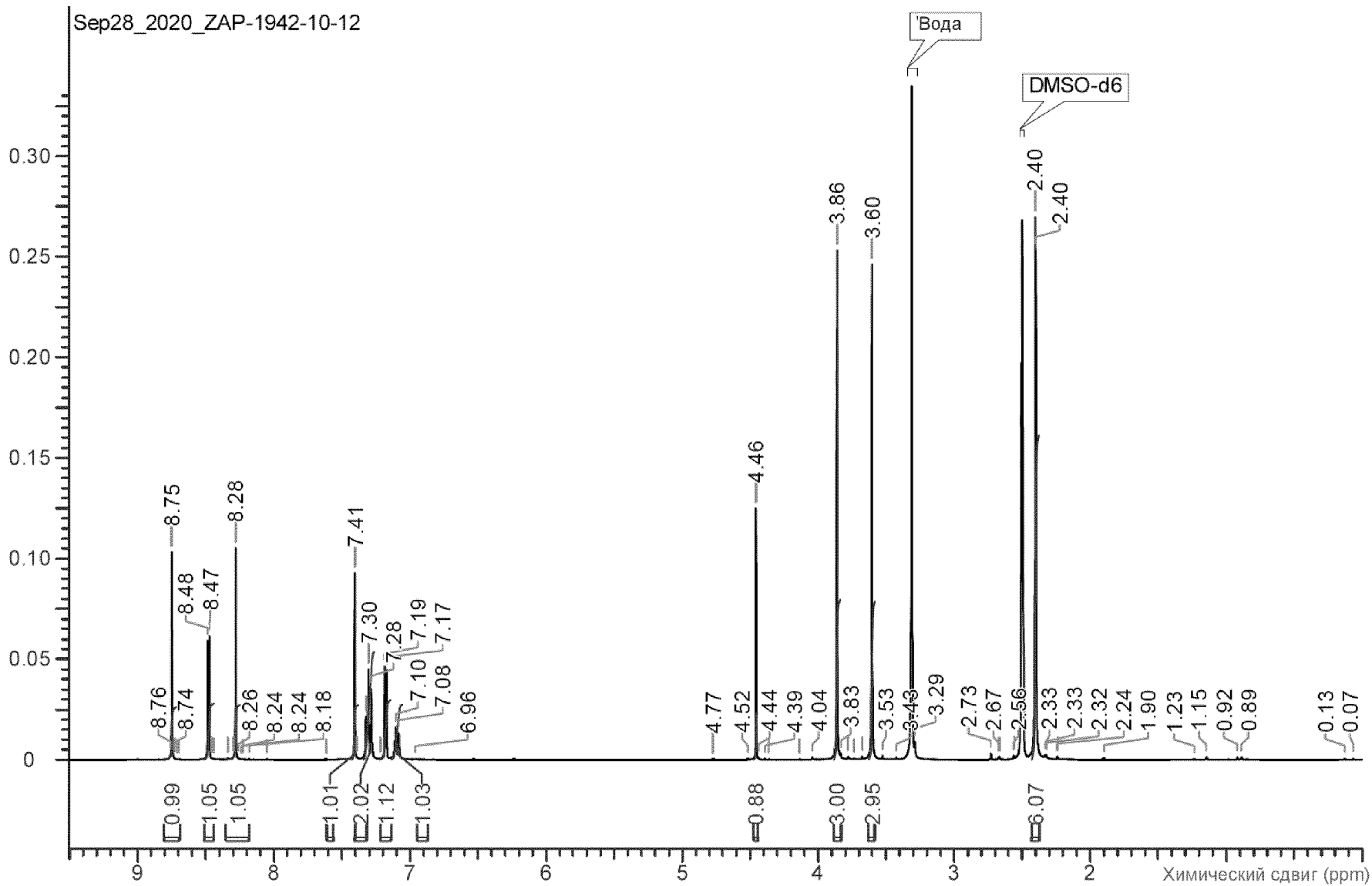


File: ZAP-1942-10-12\_D8\_01.raw

Фиг. 34А

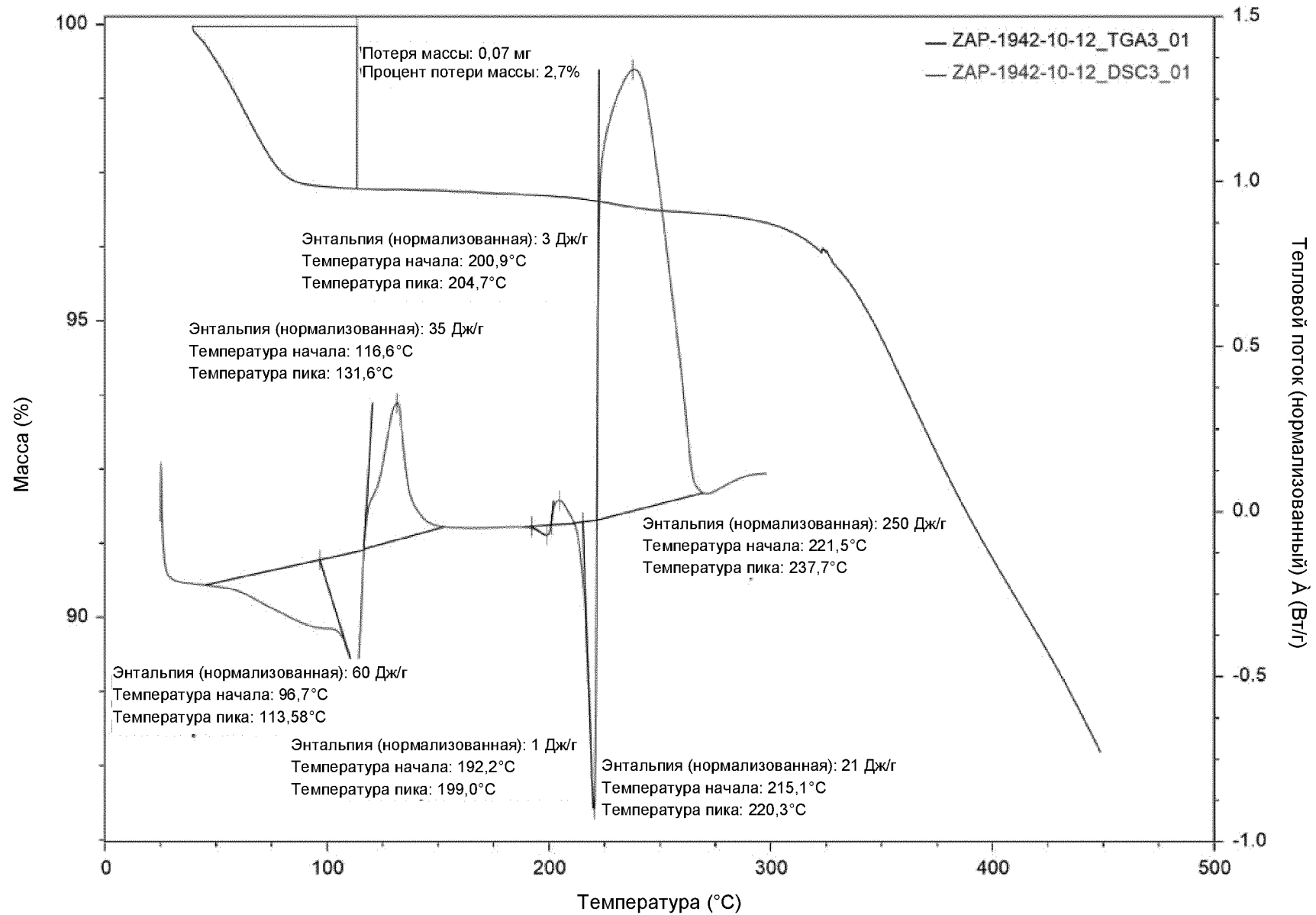
113/174

Sep28\_2020\_ZAP-1942-10-12



Фиг. 34В

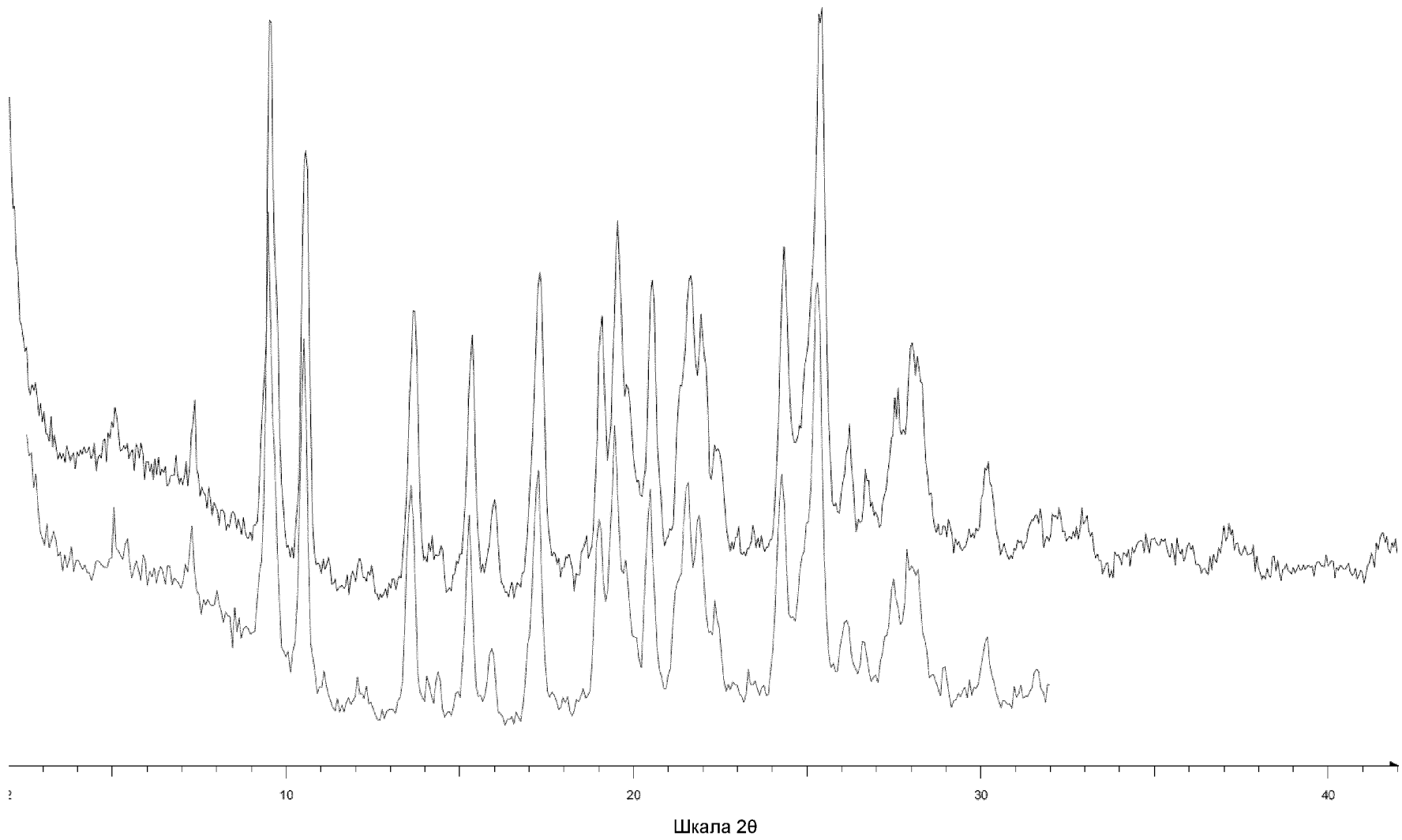
# ZAP-1942-10-12\_Overlay



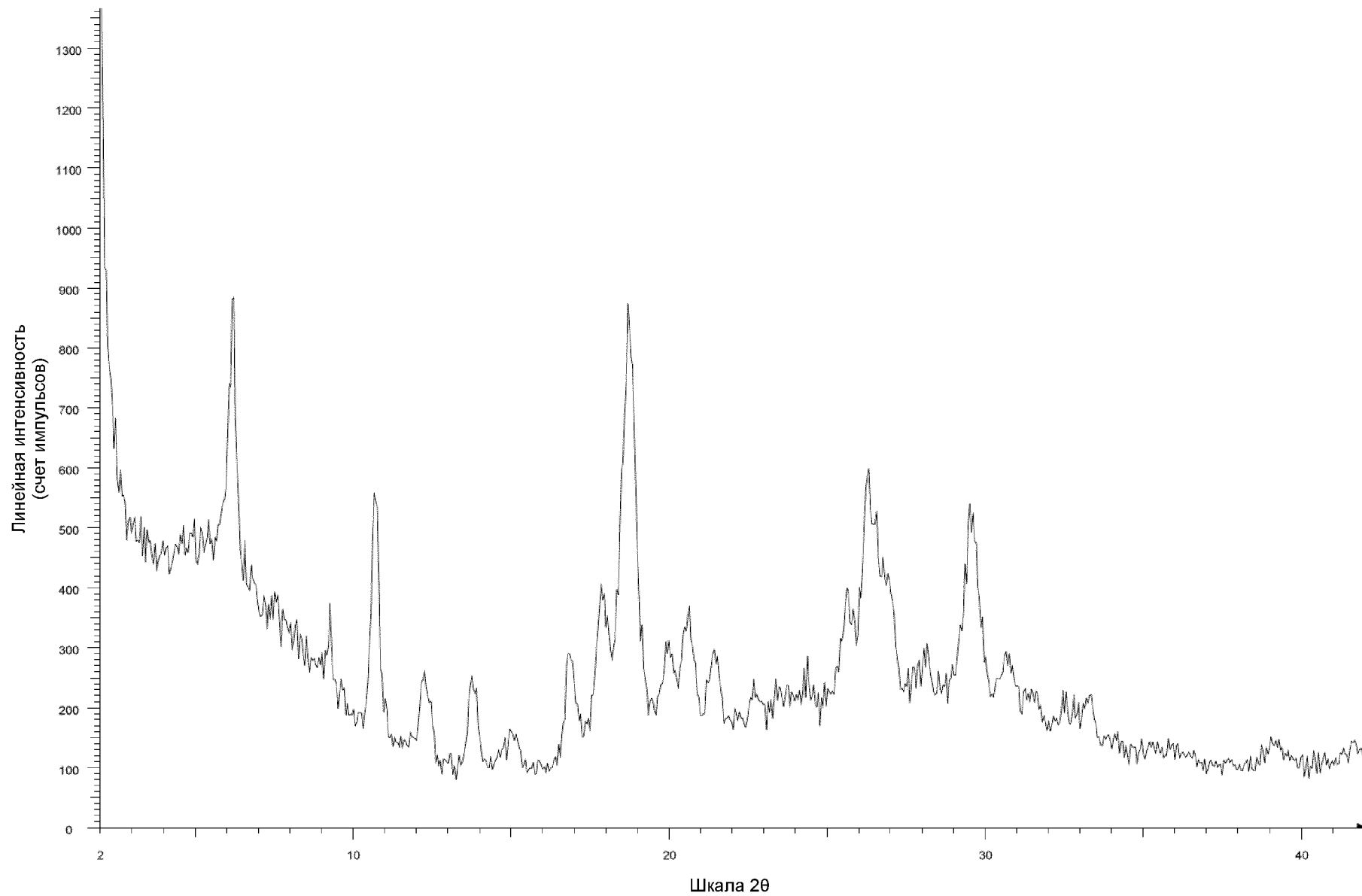
Фиг. 34С

Фиг. 34Д

116/174



File: ZAP-1942-10-12\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-10-12\_40\_75\_D8\_01.raw

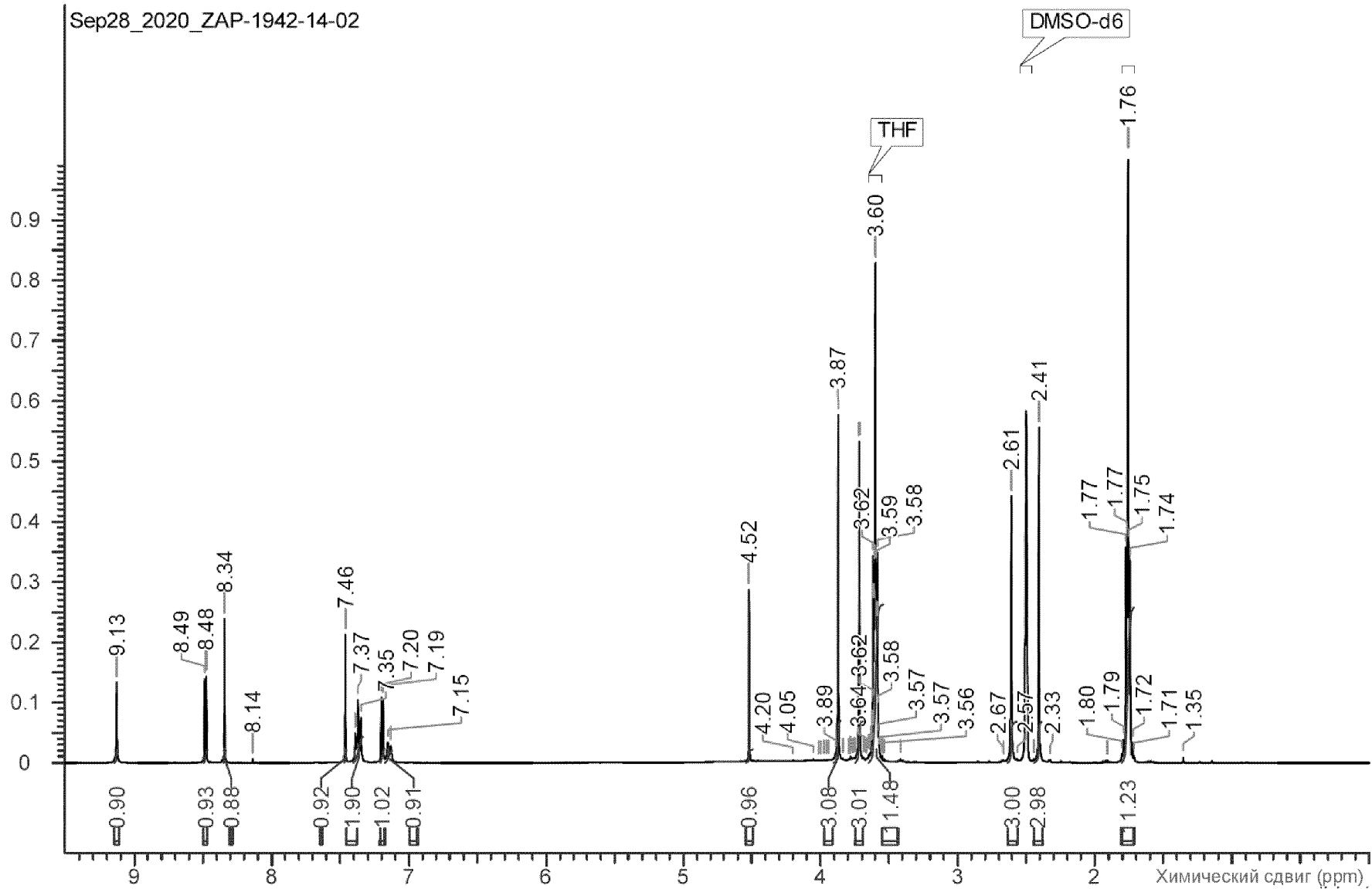


File: ZAP-1942-14-02\_D8\_01.raw

Фиг. 35А

117/174

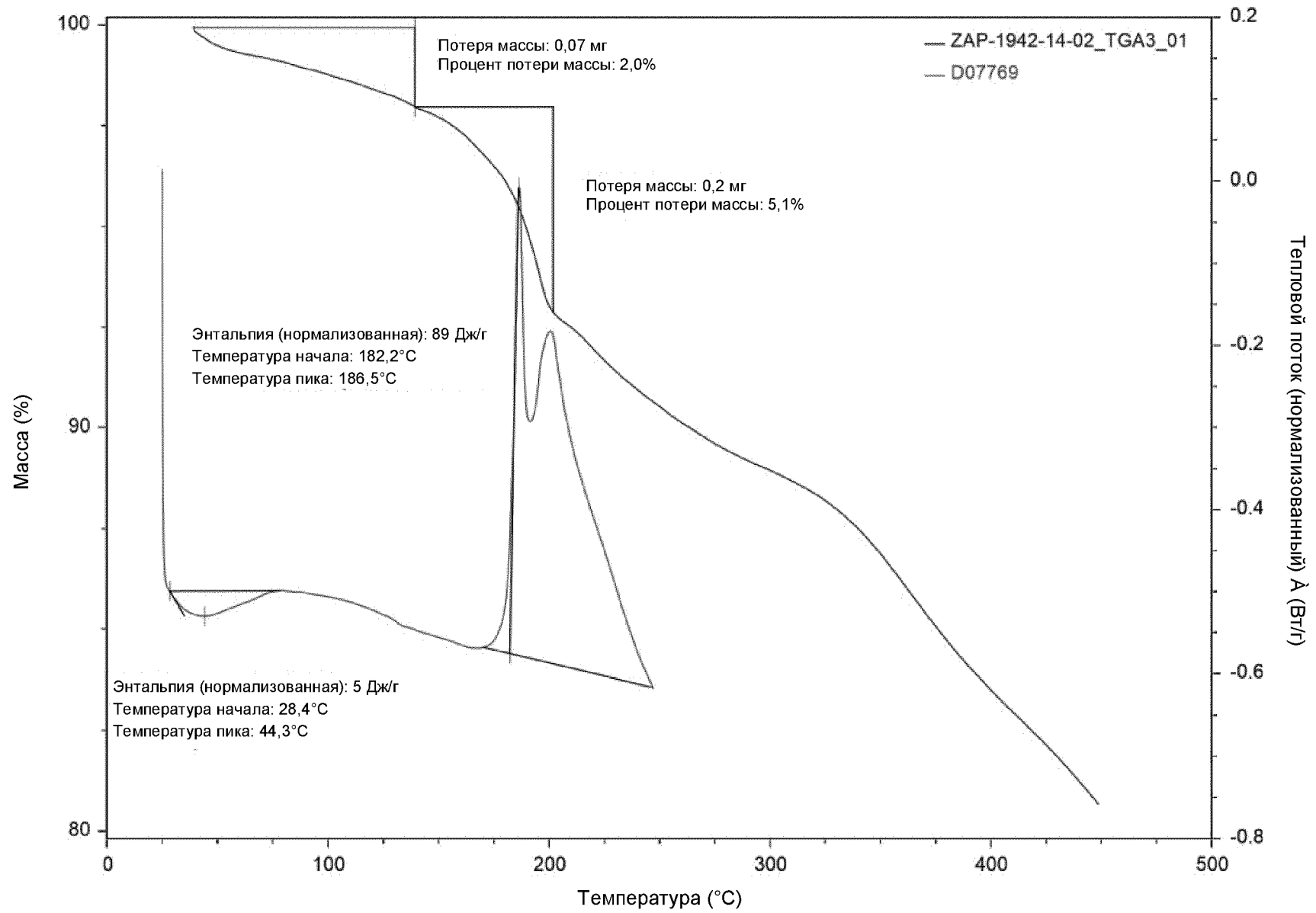
Sep28\_2020\_ZAP-1942-14-02



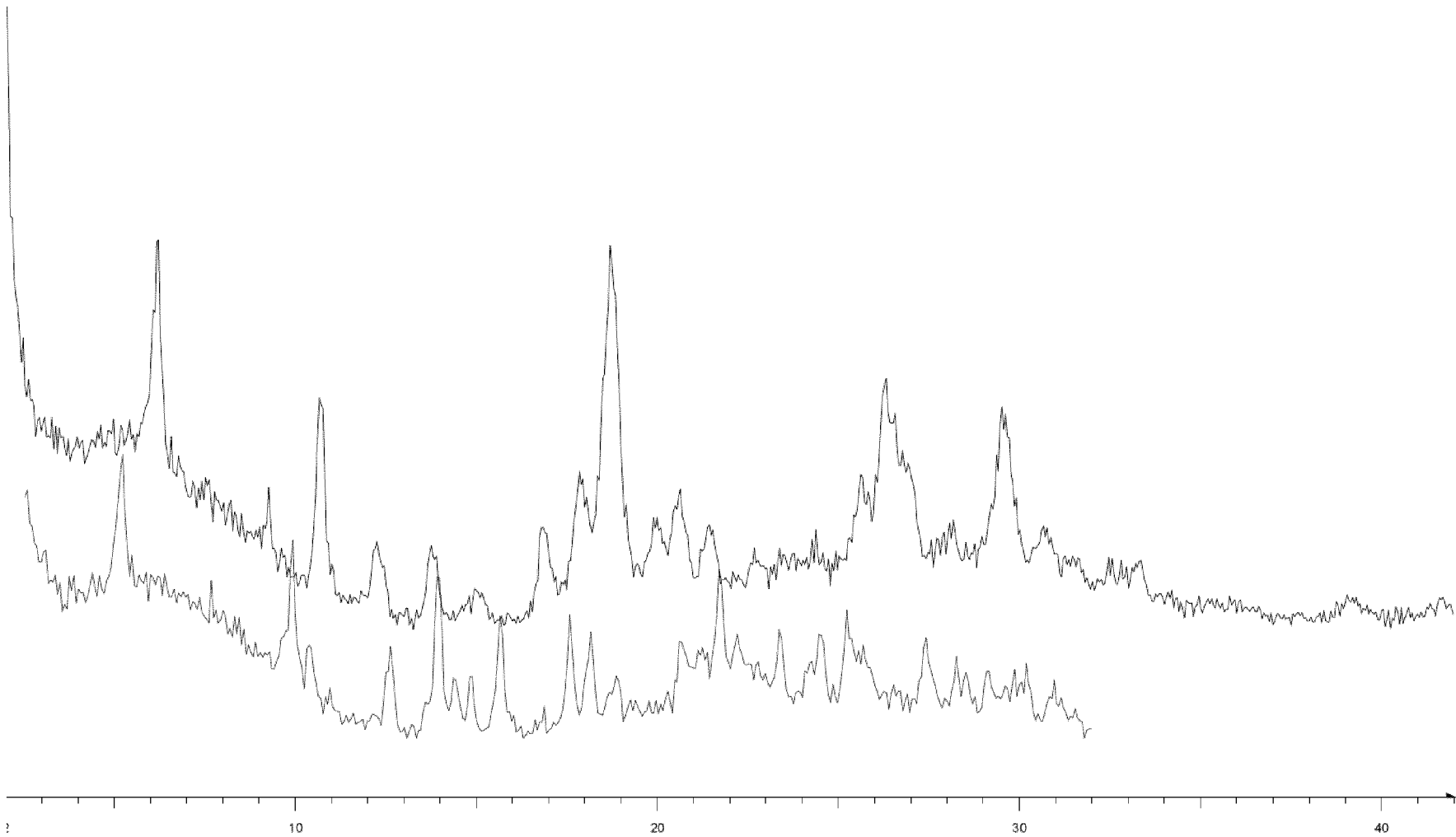
Фиг. 35В



### ZAP-1942-14-02\_Overlay



Фиг. 35С

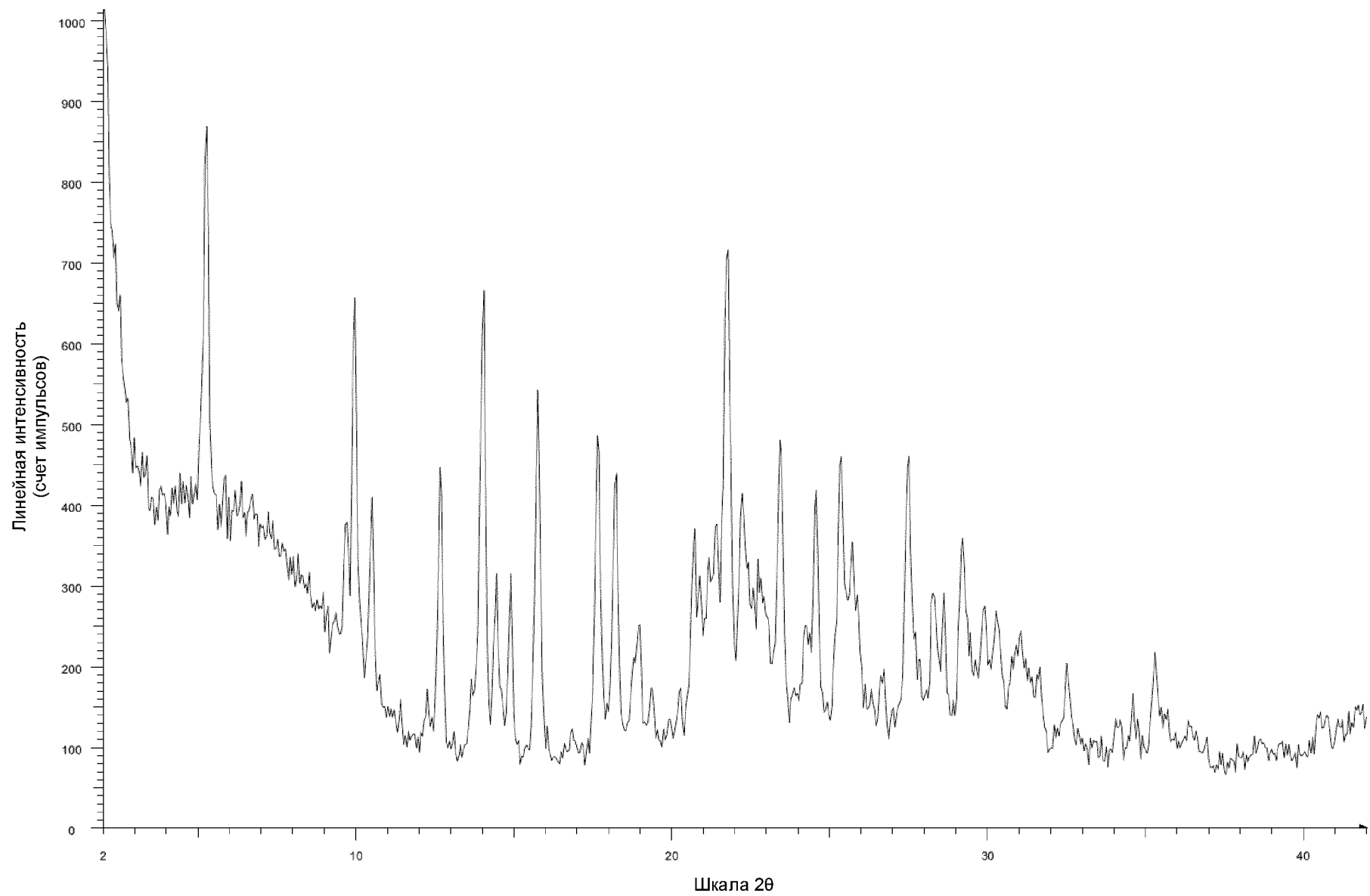


Фир. 35D

120/174

Шкала 2θ

File: ZAP-1942-14-02\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-14-02\_40\_75\_D8\_01.raw

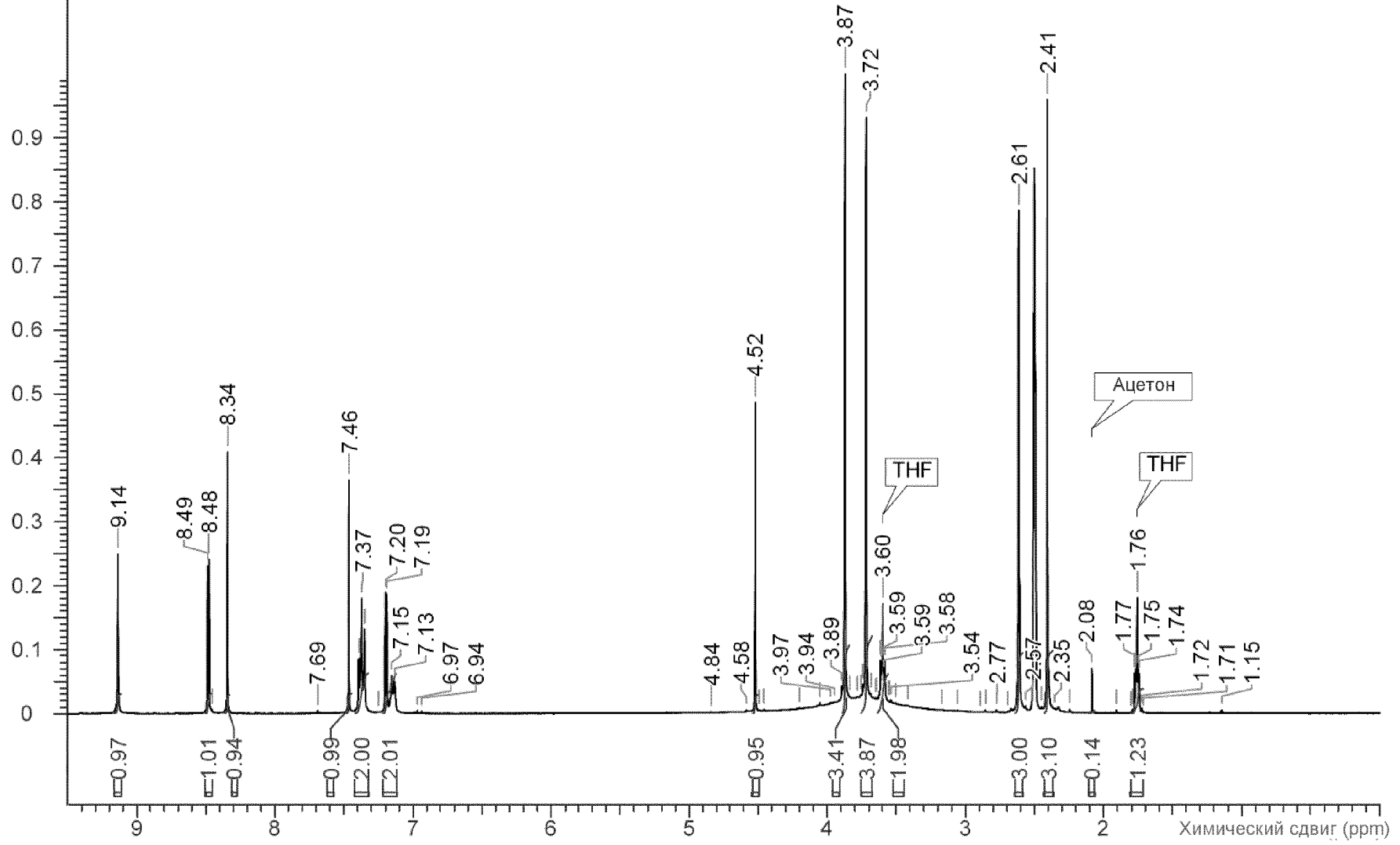


File: ZAP-1942-32-06\_D8\_01.raw

Фиг. 36А

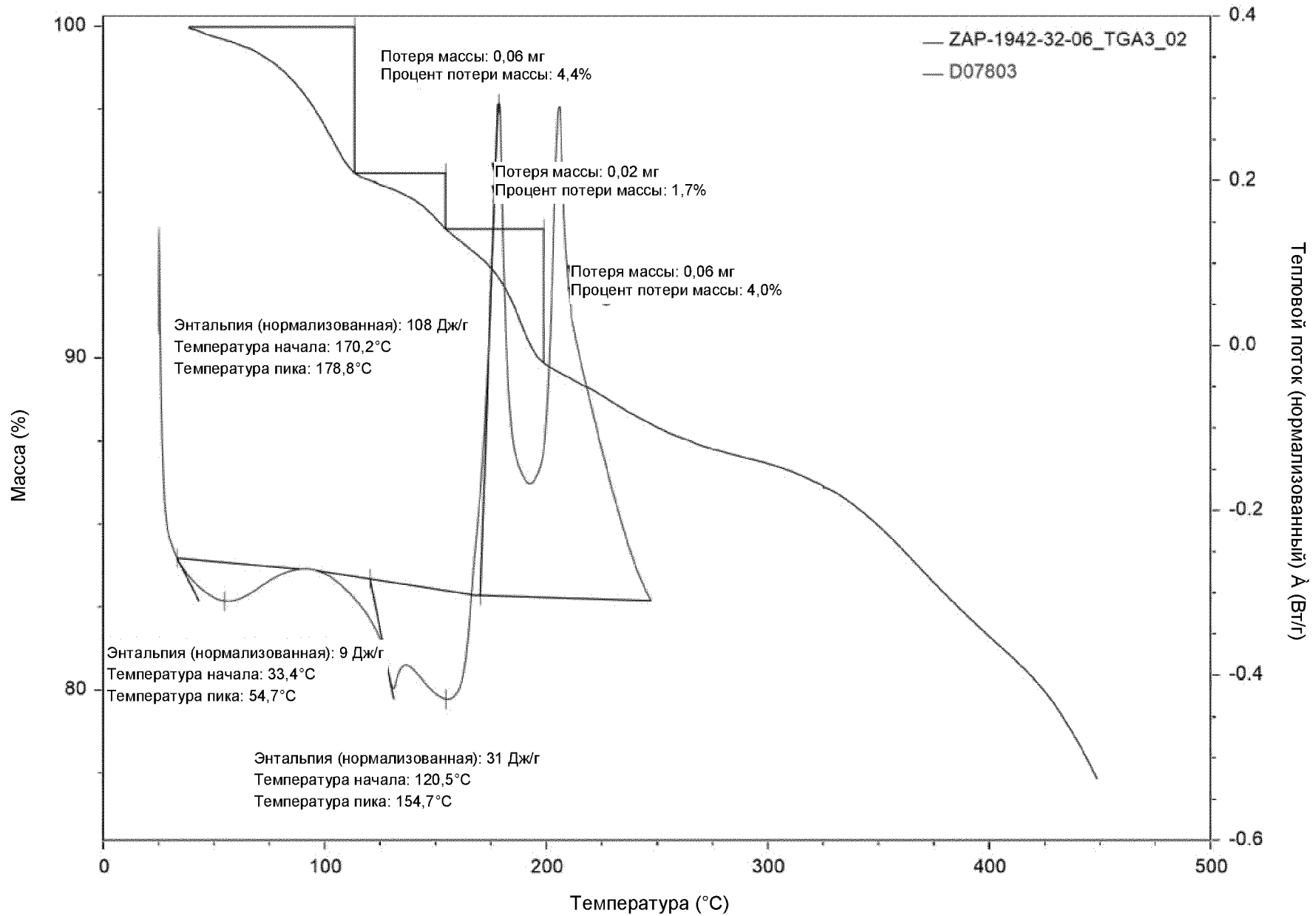
121/174

Oct20\_2020\_ZAP-1942-32-06

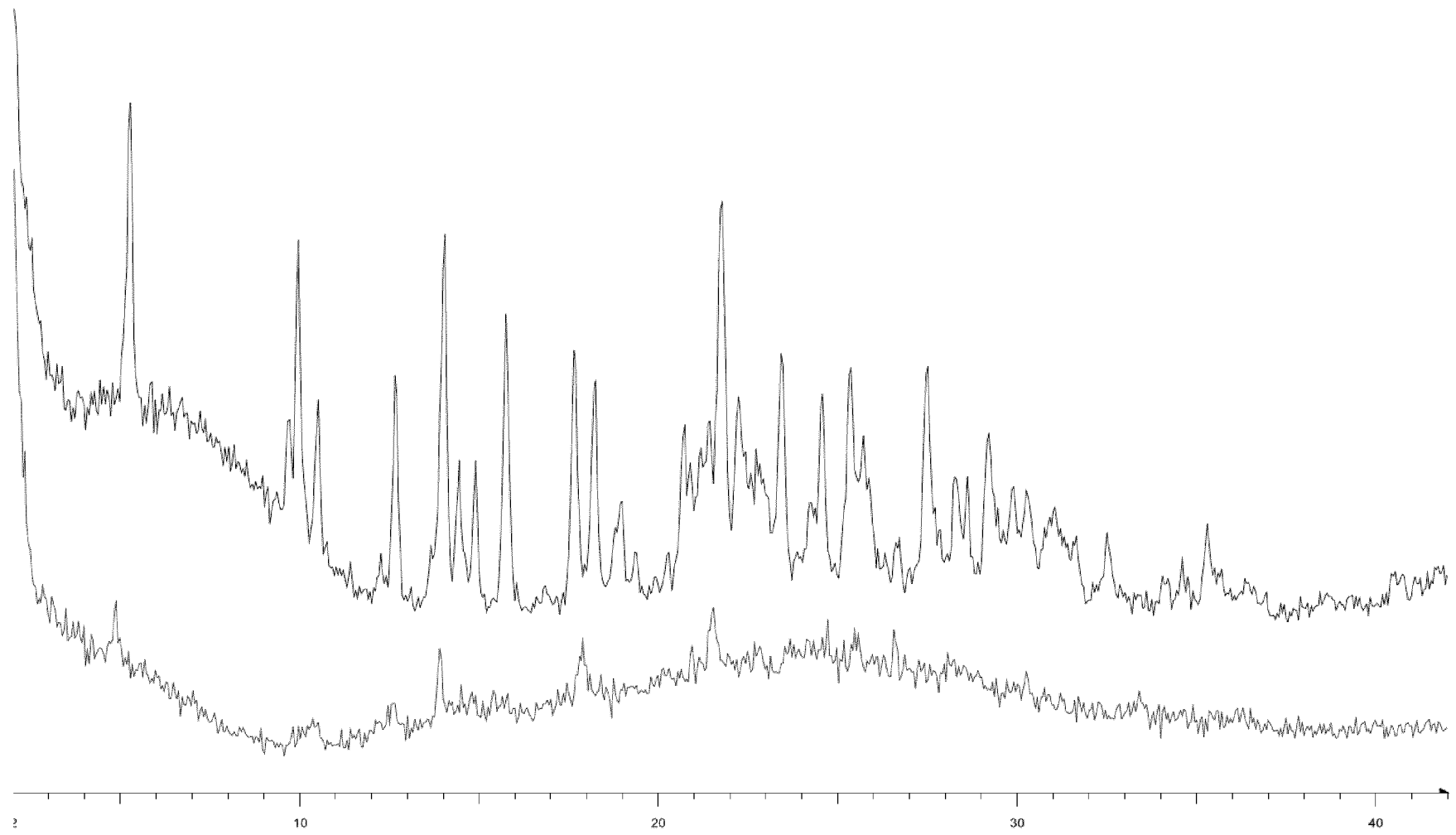


Фиг. 36В

# ZAP-1942-32-06\_Overlay



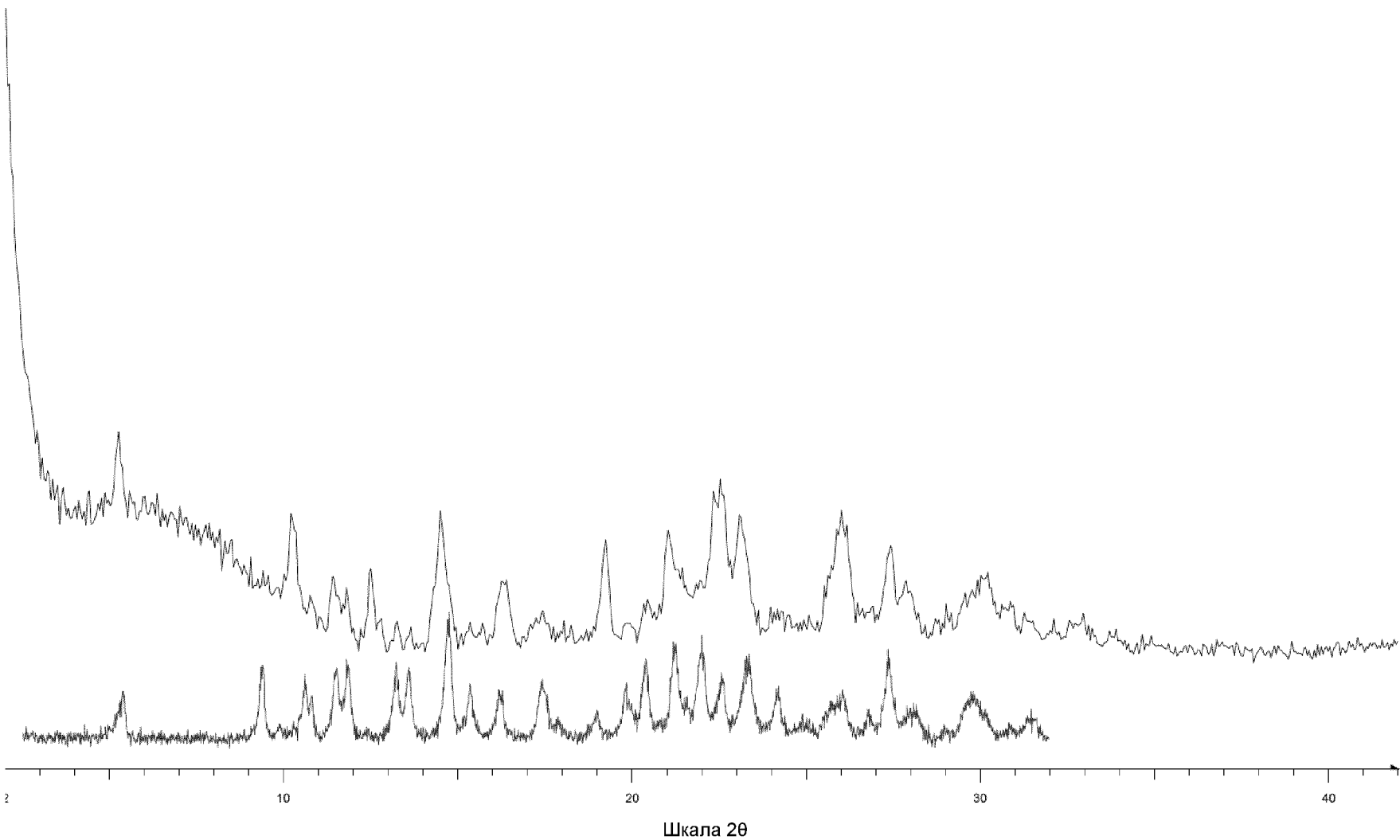
Фиг. 36С



File: ZAP-1942-32-06\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-32-06\_40\_75\_7D\_D8\_01.raw

Фиг. 36D

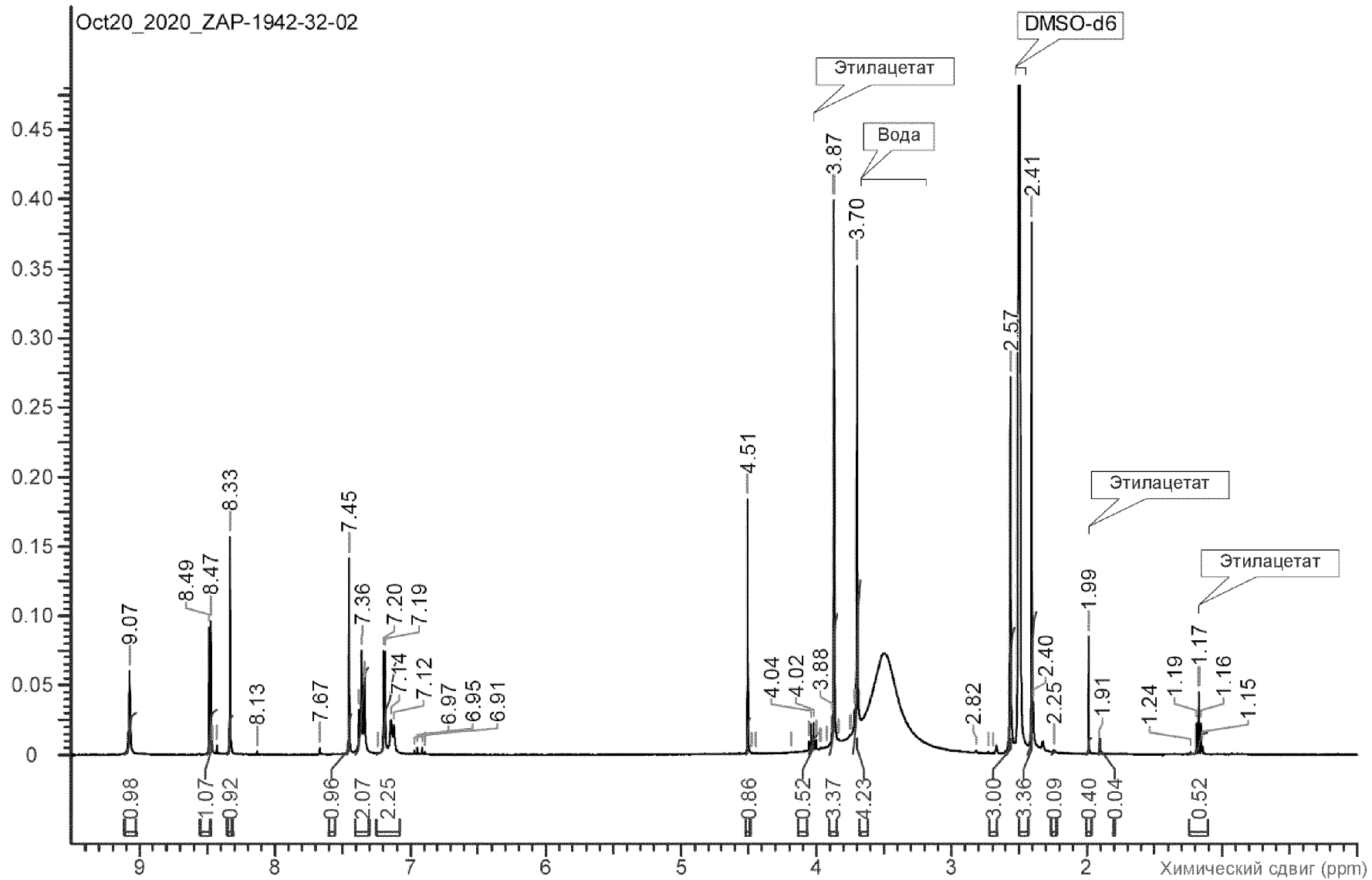
124/174



File: ZAP-1942-32-02\_D8\_01.raw  
Y - 15.0 mm - File: ZAP-1942\_32-02\_EMP\_01.raw

Фиг. 37А

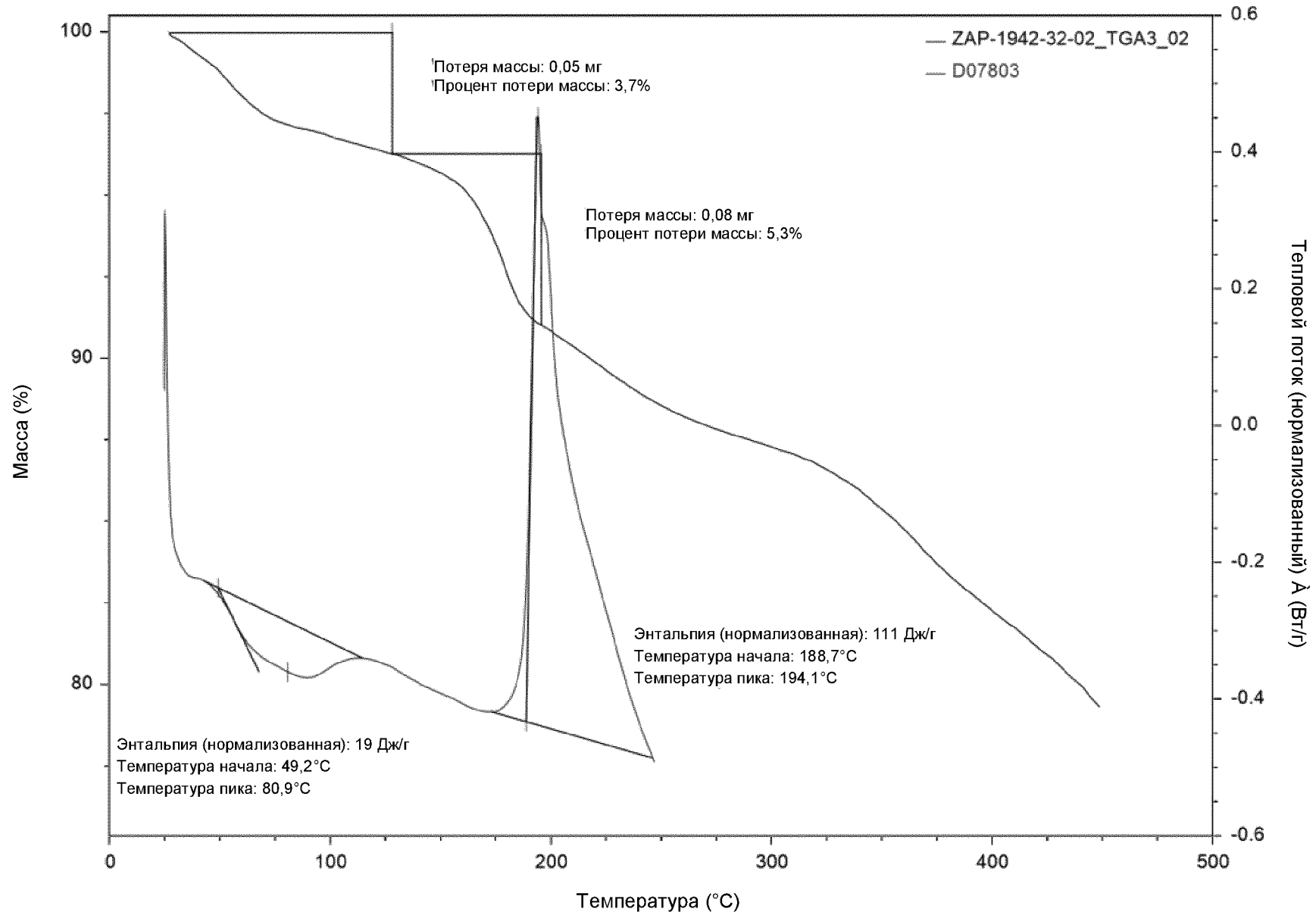
125/174



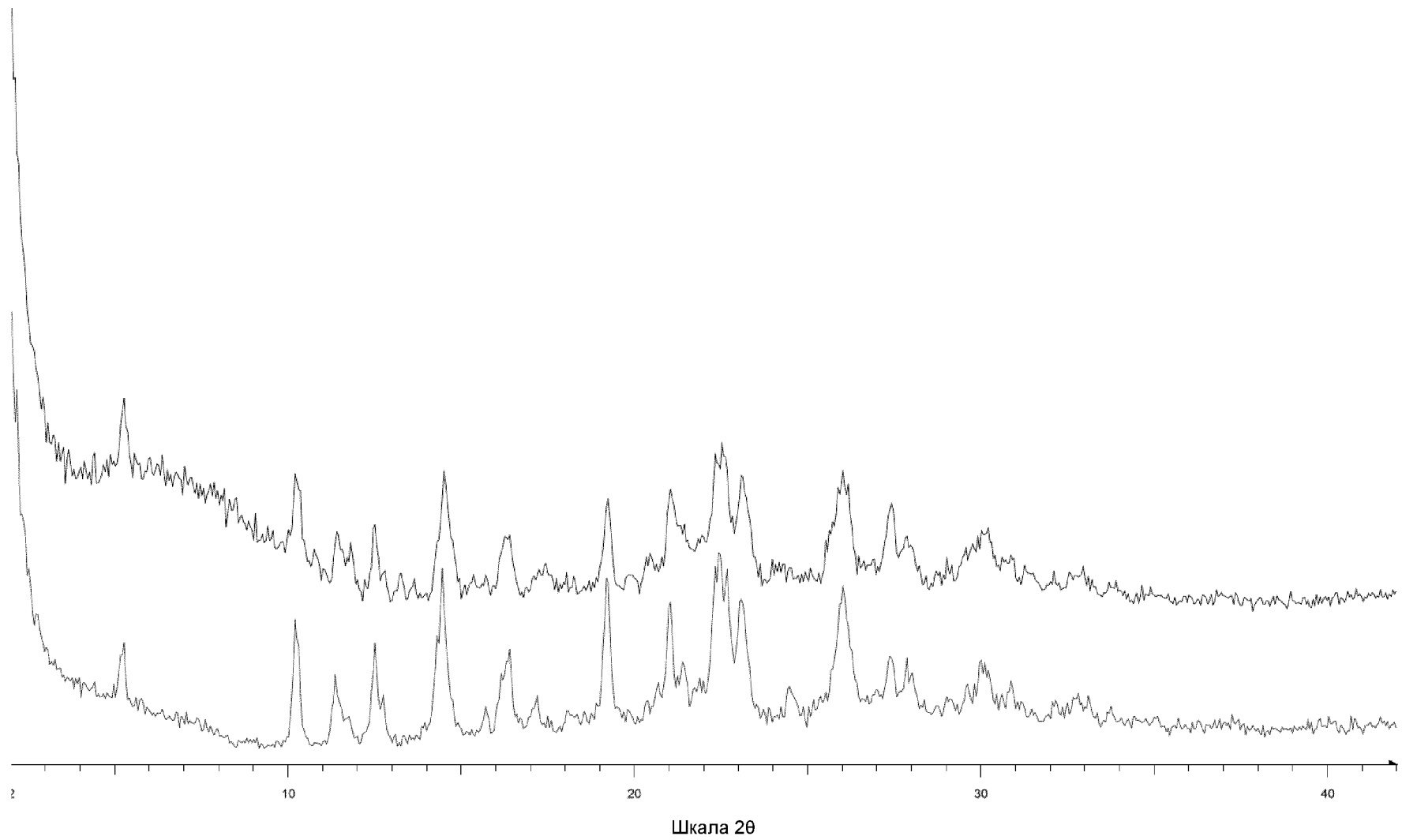
Фиг. 37В



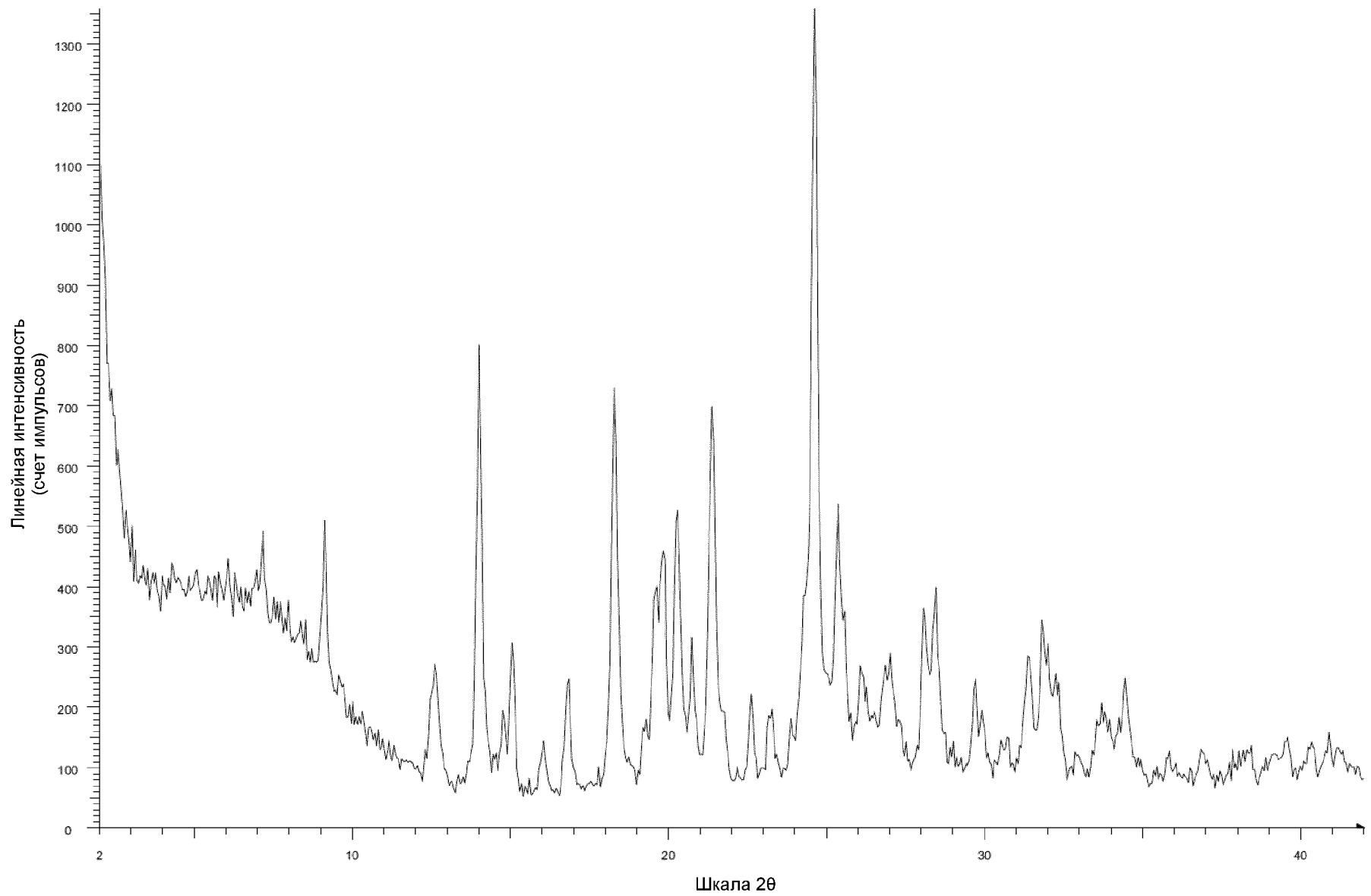
ZAP-1942-32-02\_Overlay



Фиг. 37С



File: ZAP-1942-32-02\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-32-02\_40\_75\_7D\_D8\_01.raw

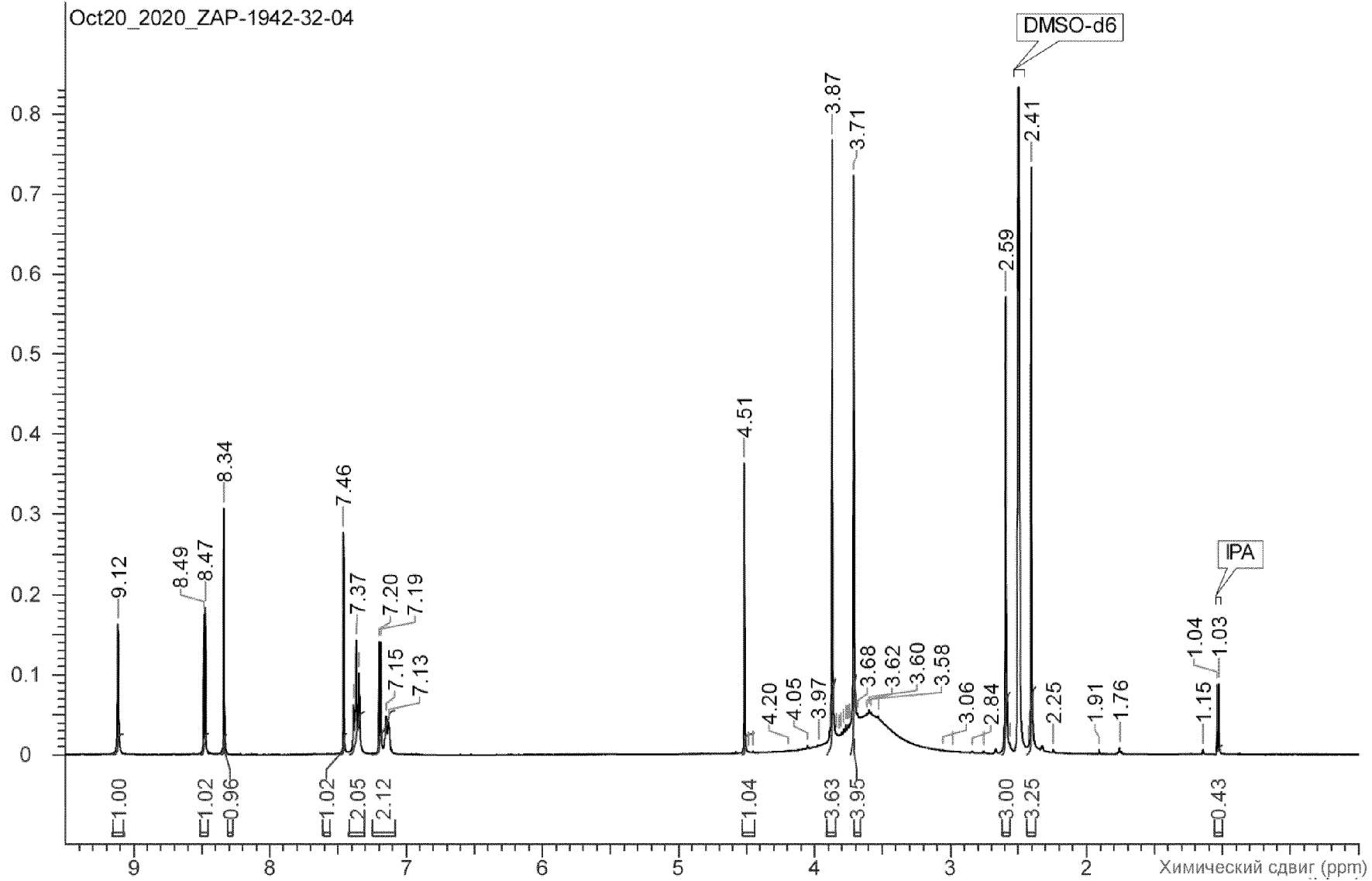


File: ZAP-1942-32-04\_D8\_01.raw

Фиг. 38А

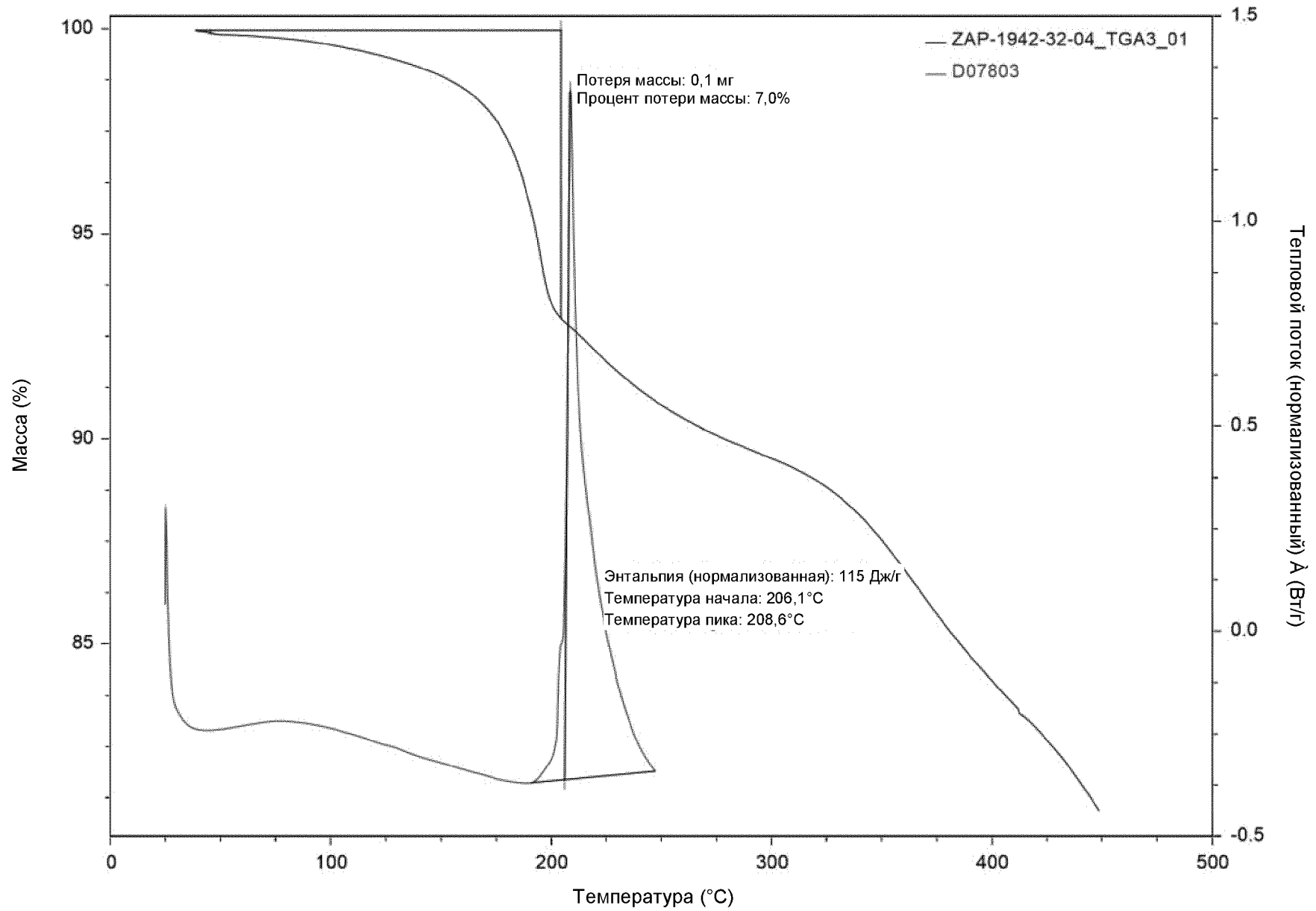
129/174

Oct20\_2020\_ZAP-1942-32-04

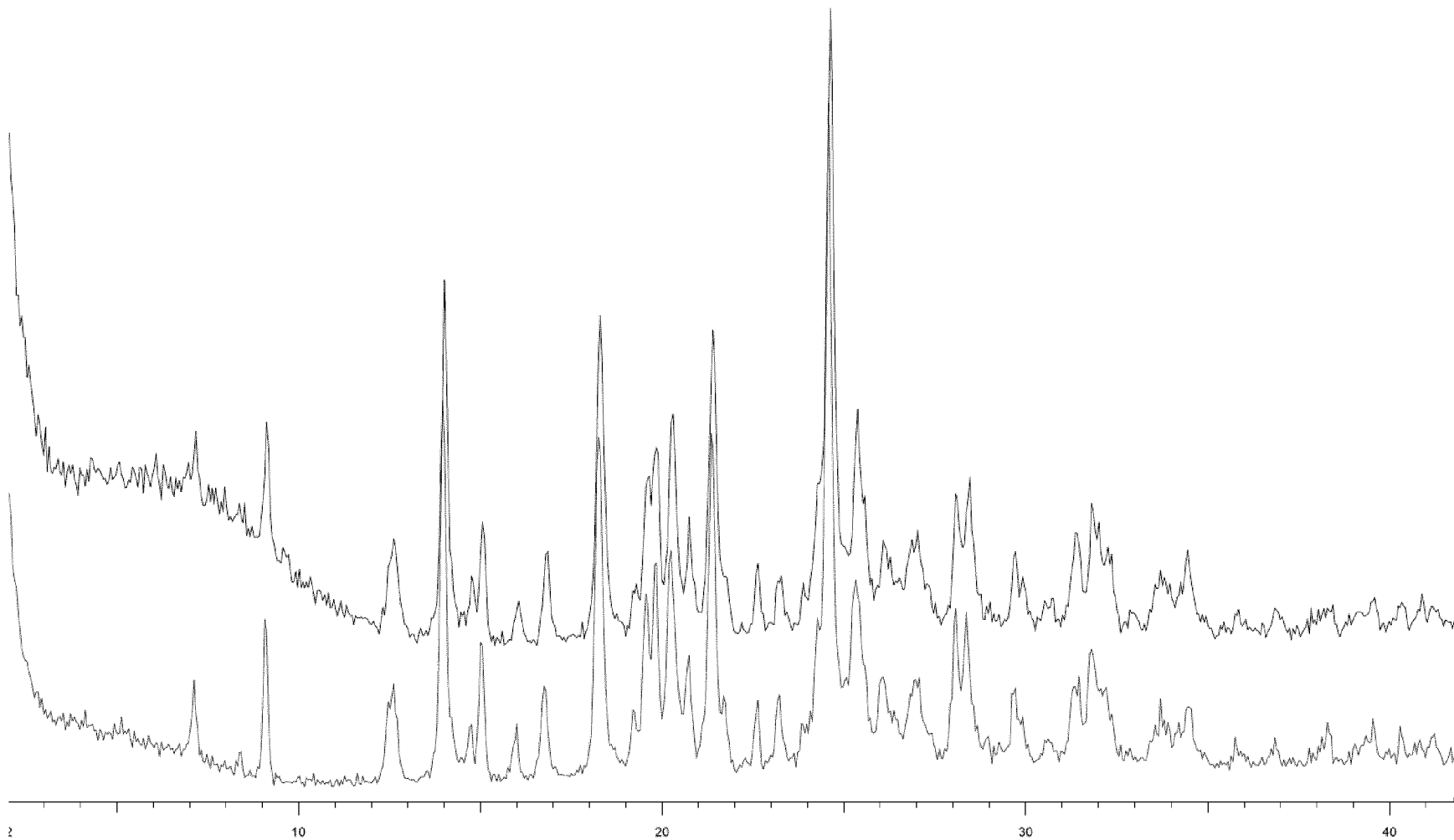


Фиг. 38В

ZAP-1942-32-04\_Overlay



Фиг. 38С

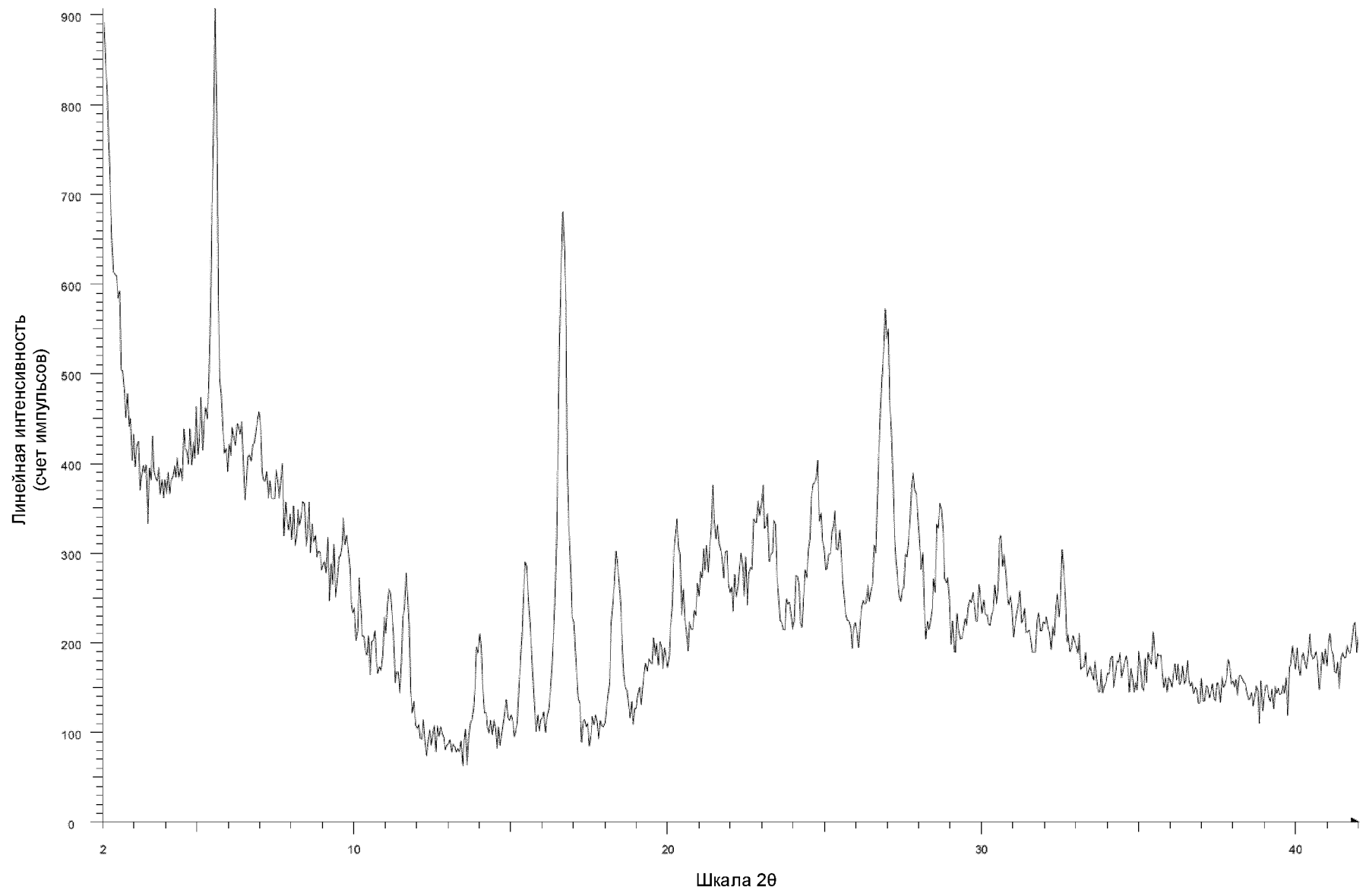


File: ZAP-1942-32-04\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-32-04\_40\_75\_7D\_D8\_01.raw

Шкала 2θ

Фиг. 38D

132/174

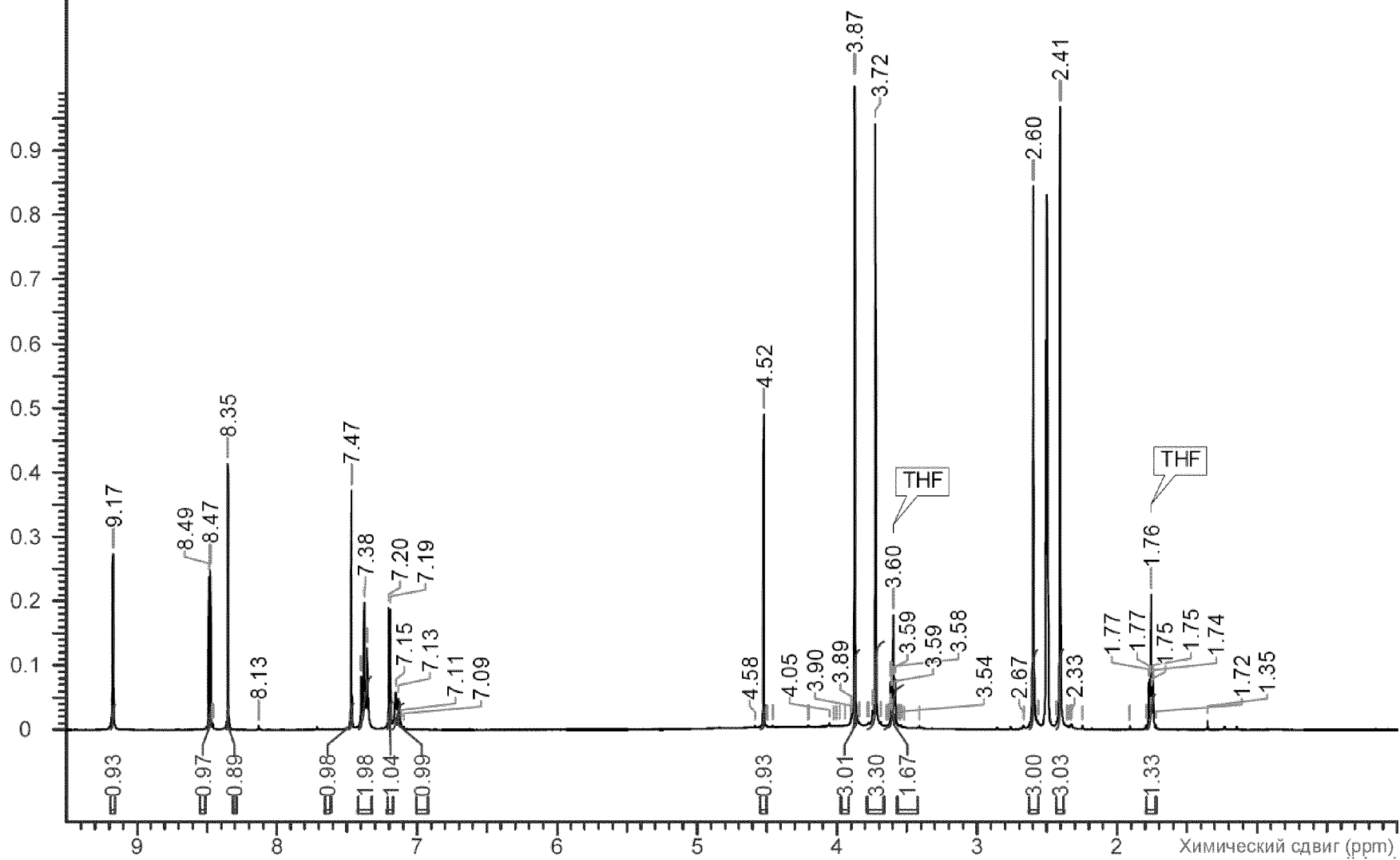


File: ZAP-1942-14-01\_D8\_01.raw

Фиг. 39А

133/174

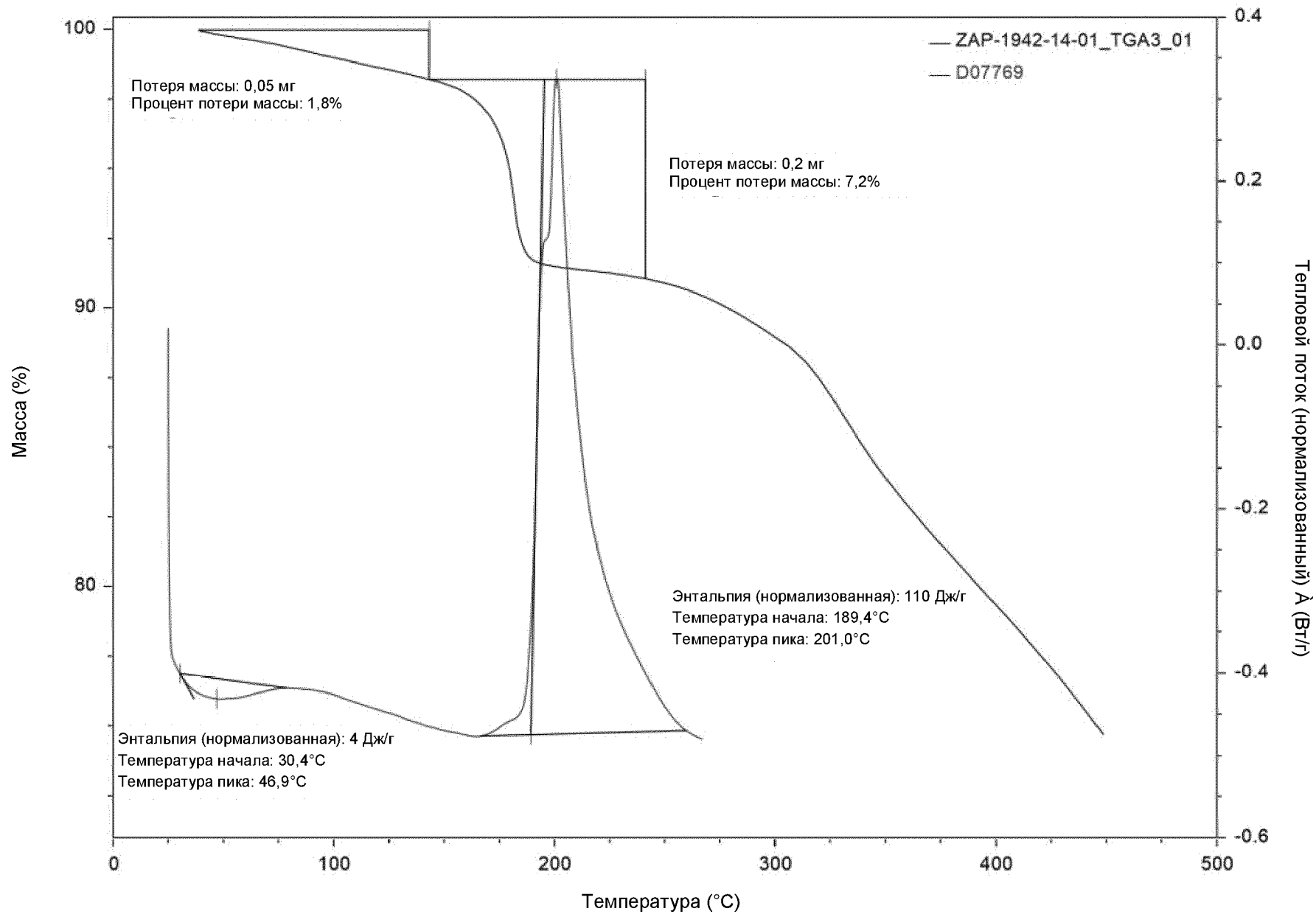
Sep28\_2020\_ZAP-1942-14-01



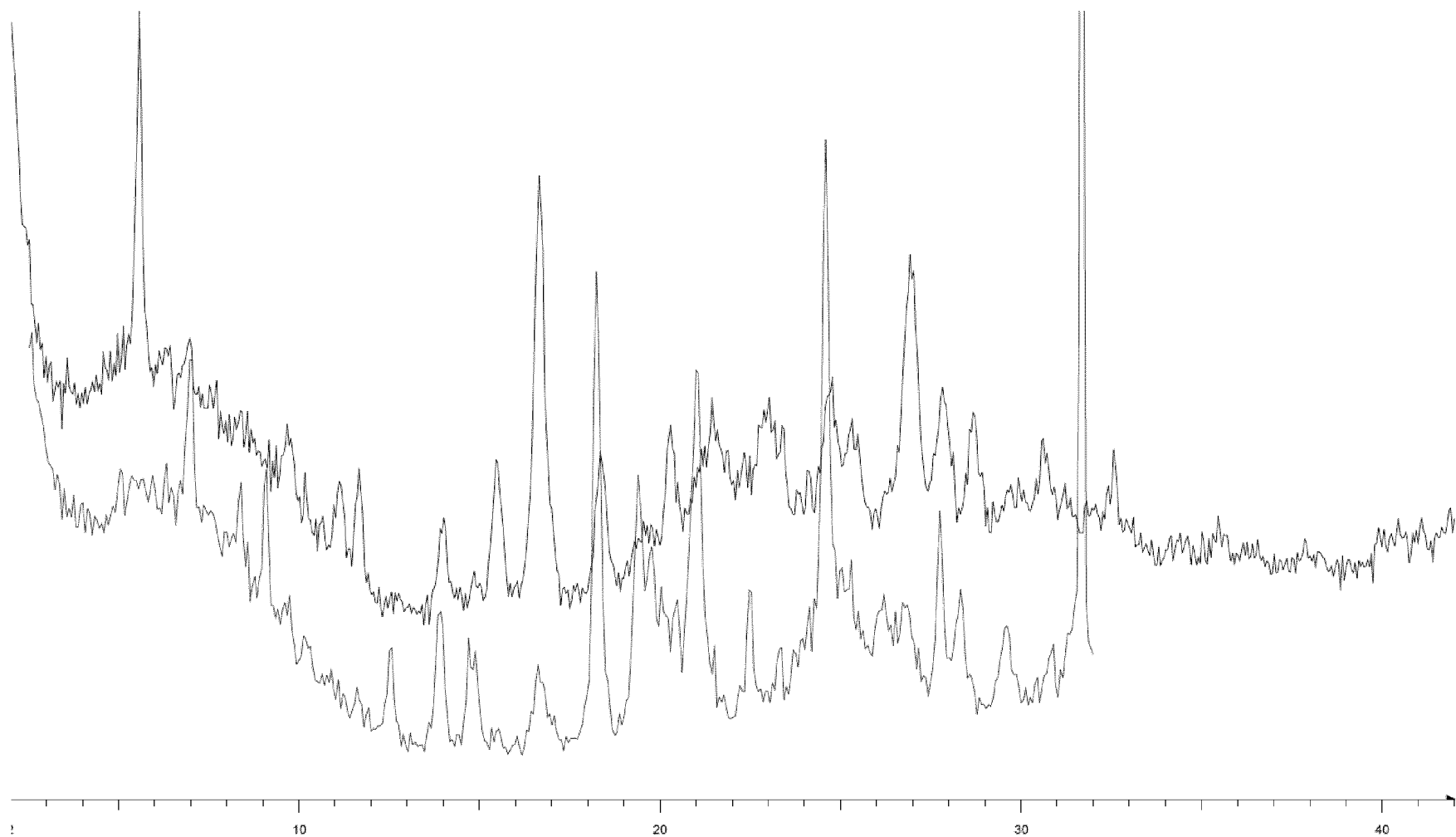
Фиг. 39В



ZAP-1942-14-01\_Overlay



Фиг. 39С

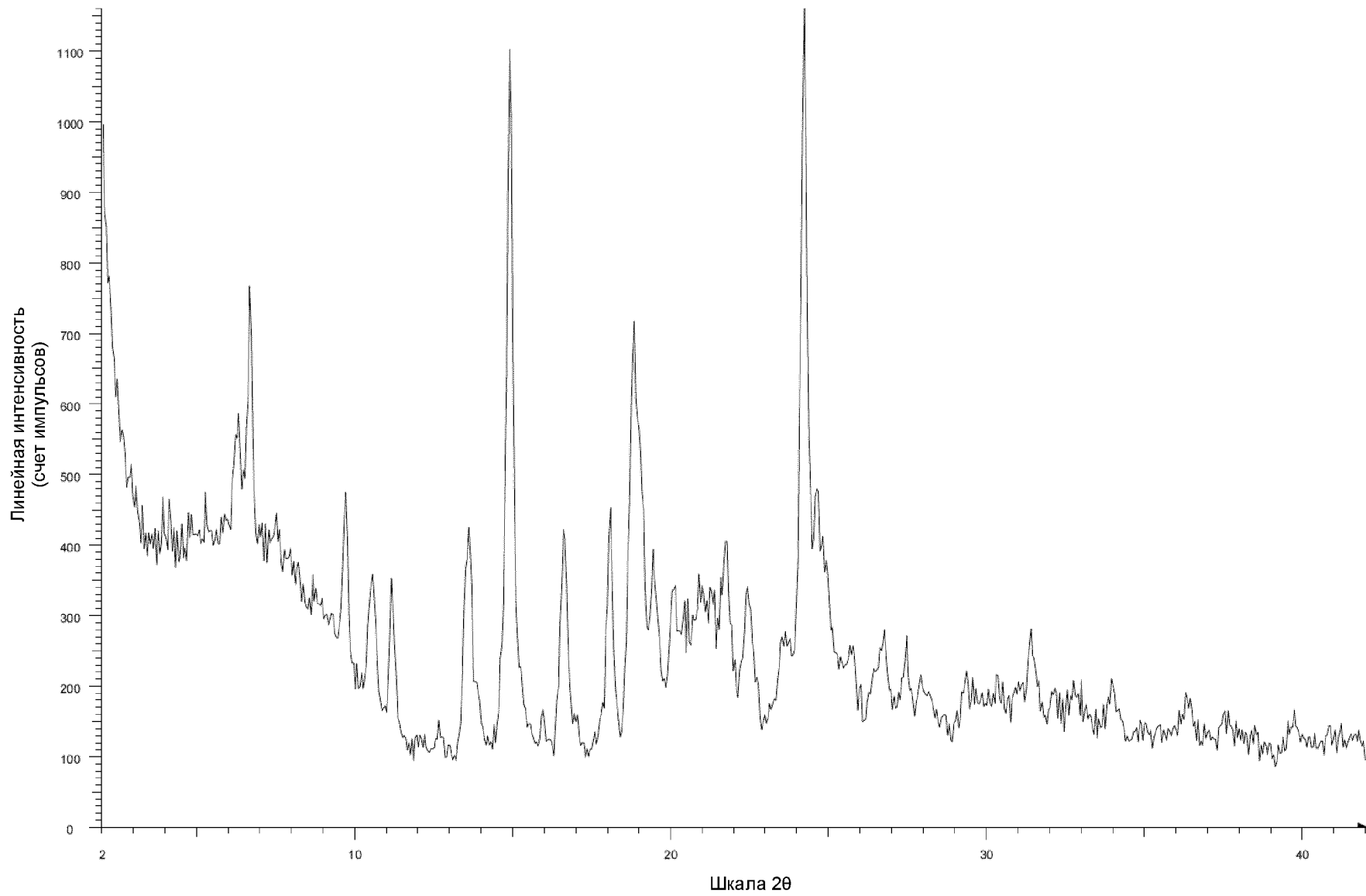


Фиг. 39D

136/174

Шкала 2θ

File: ZAP-1942-14-01\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-14-01\_40\_75\_D8\_01.raw

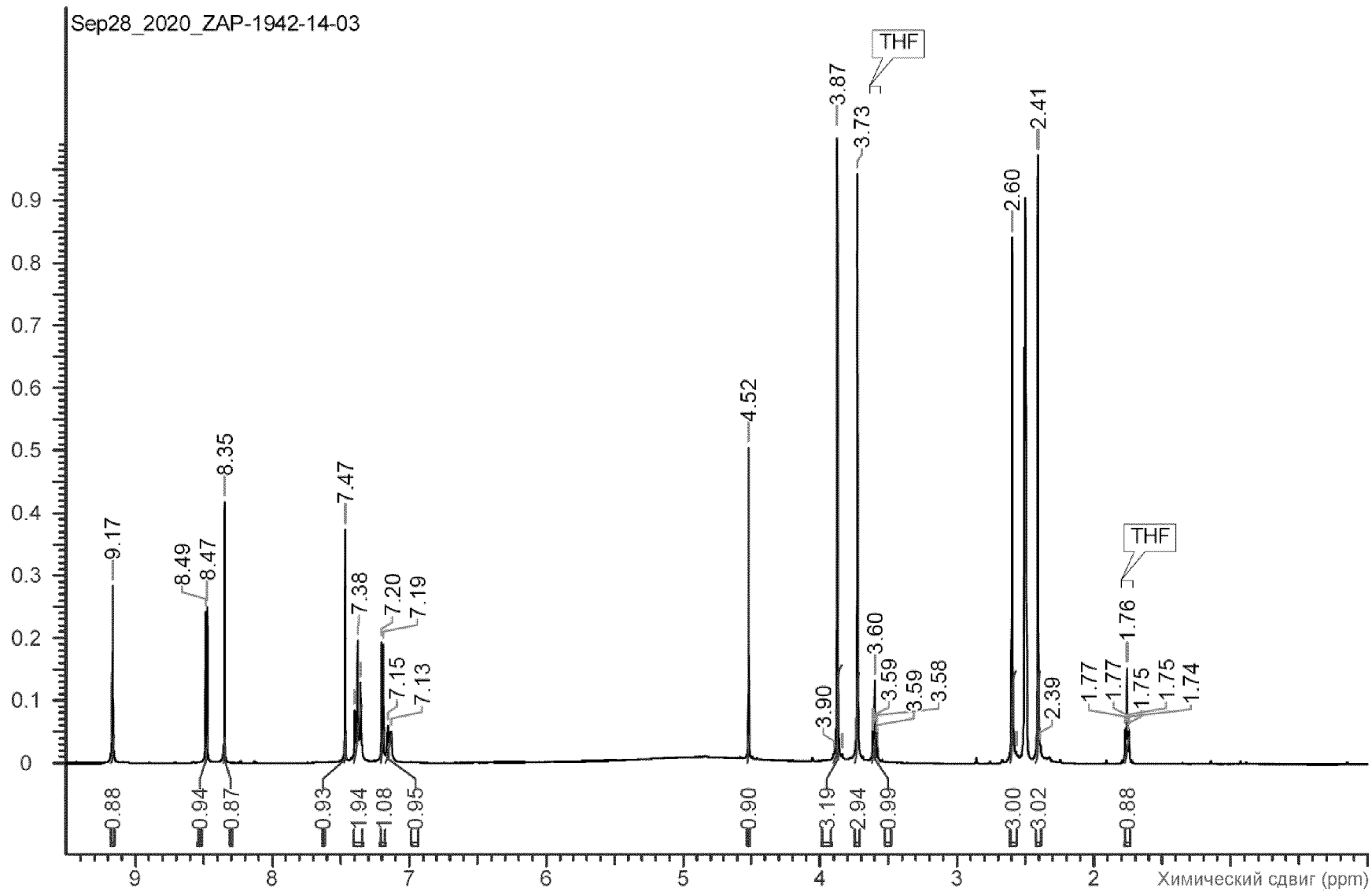


File: ZAP-1942-14-03\_D8\_01.raw

Фиг. 40А

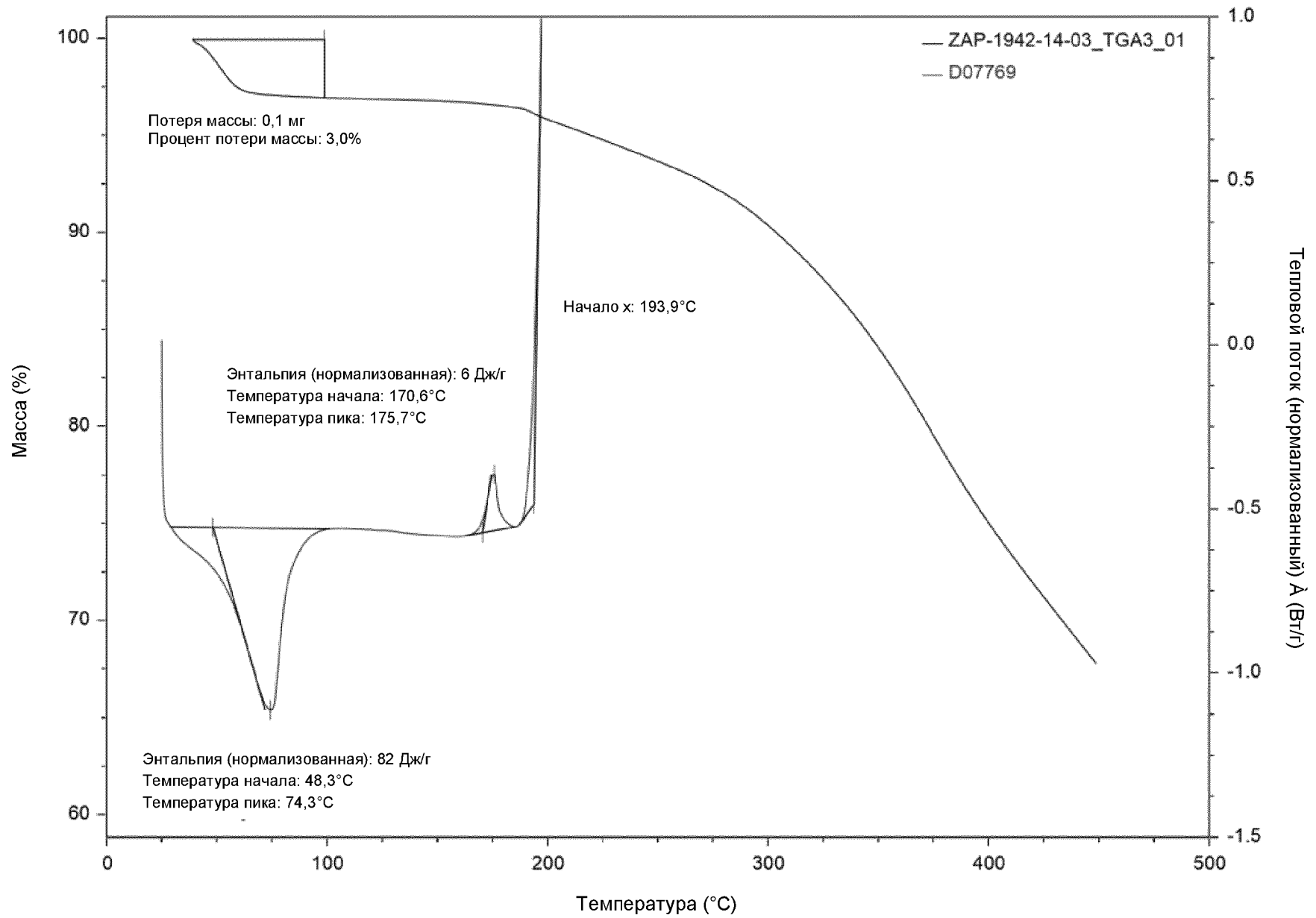
137/174

Sep28\_2020\_ZAP-1942-14-03

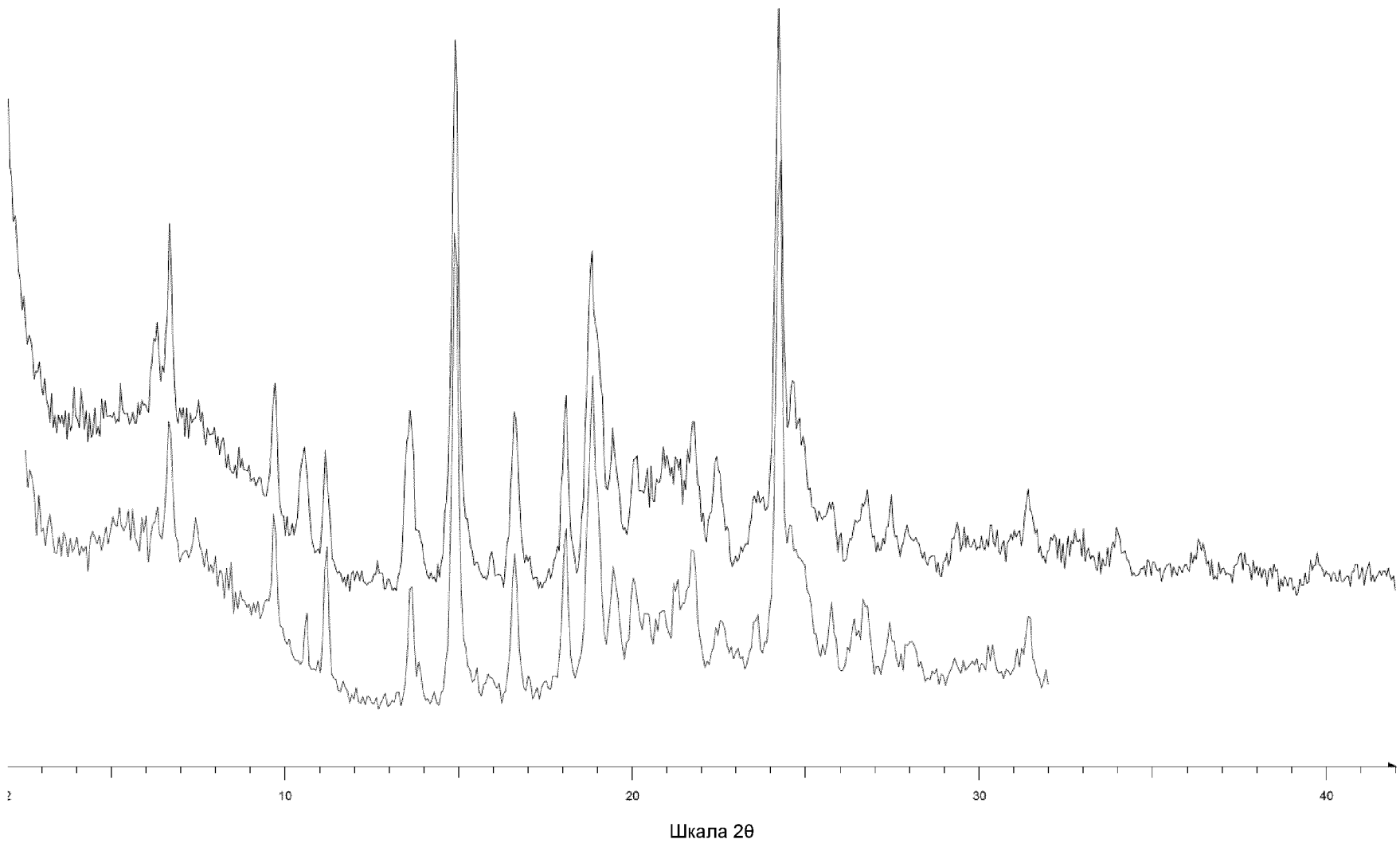


Фиг. 40В

ZAP-1942-14-03\_Overlay



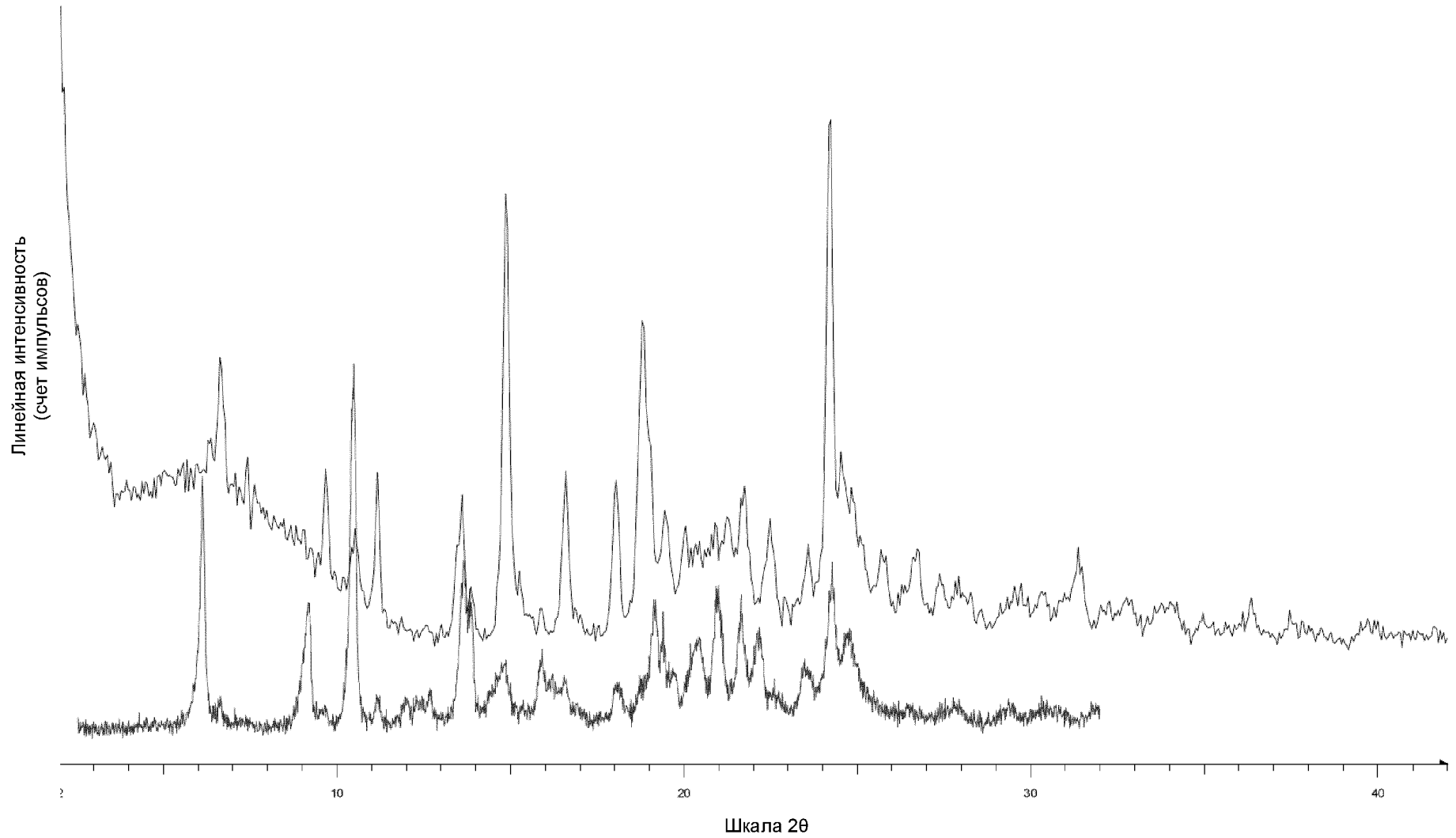
Фиг. 40С



▲ File: ZAP-1942-14-03\_D8\_01.raw  
▲ Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-14-03\_40\_75\_D8\_01.raw

Фиг. 40D

140/174

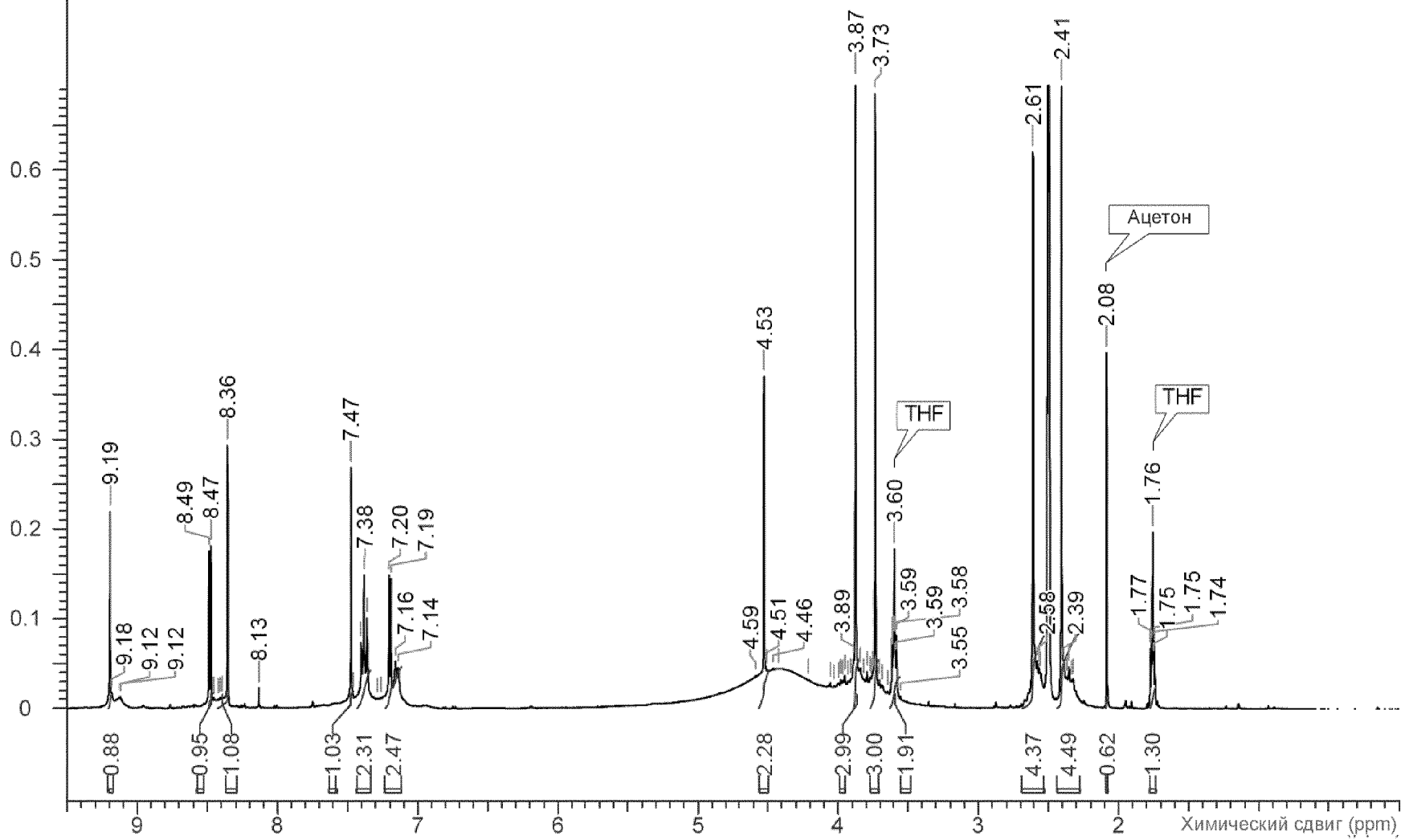


File: ZAP-1942-34-05\_D8\_01.raw  
Y - 15.0 mm - File: ZAP-1942\_34-05\_EMP\_01.raw

Фиг. 41А

141/174

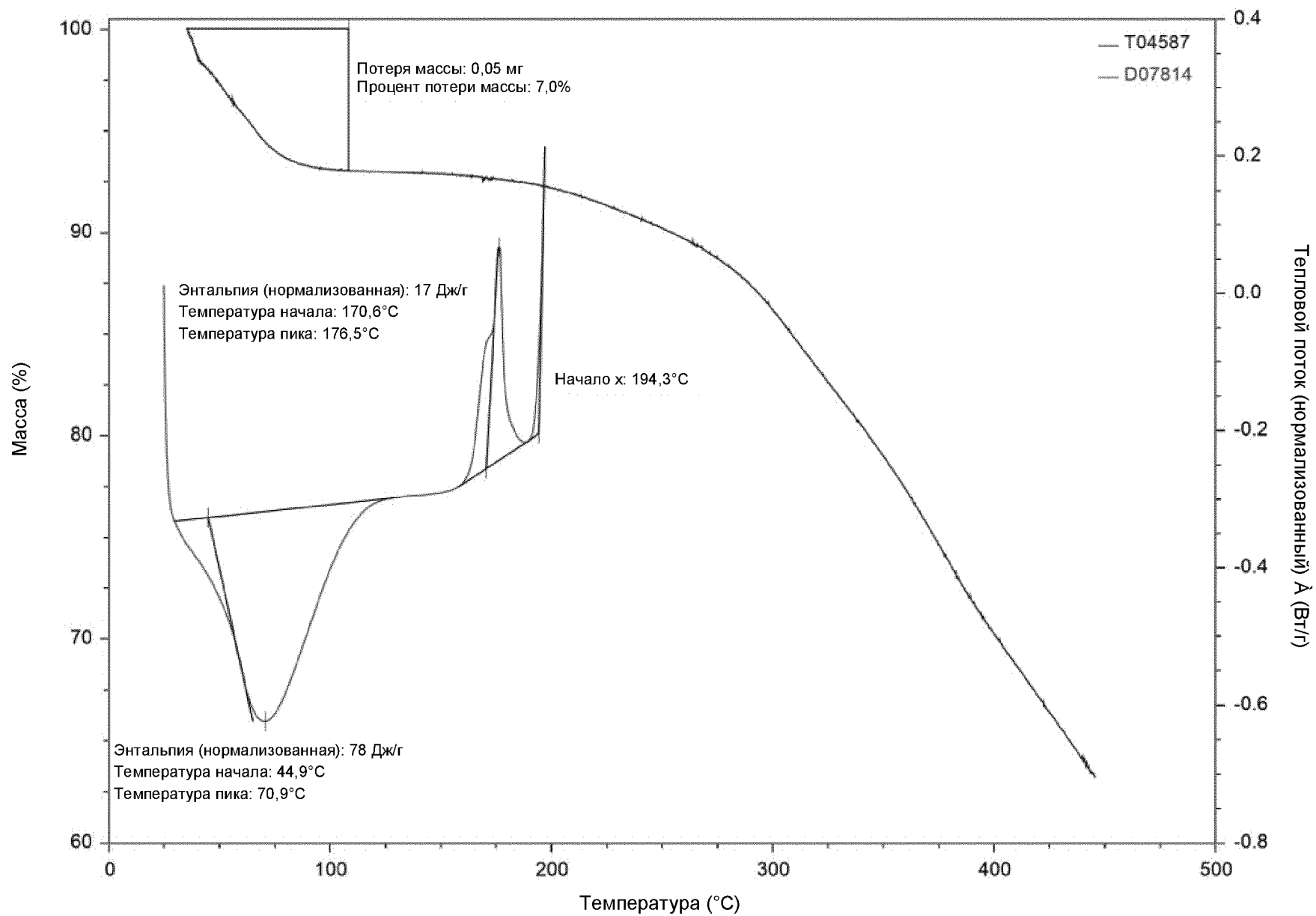
Oct22\_2020\_ZAP-1942-34-06



Фиг. 41В

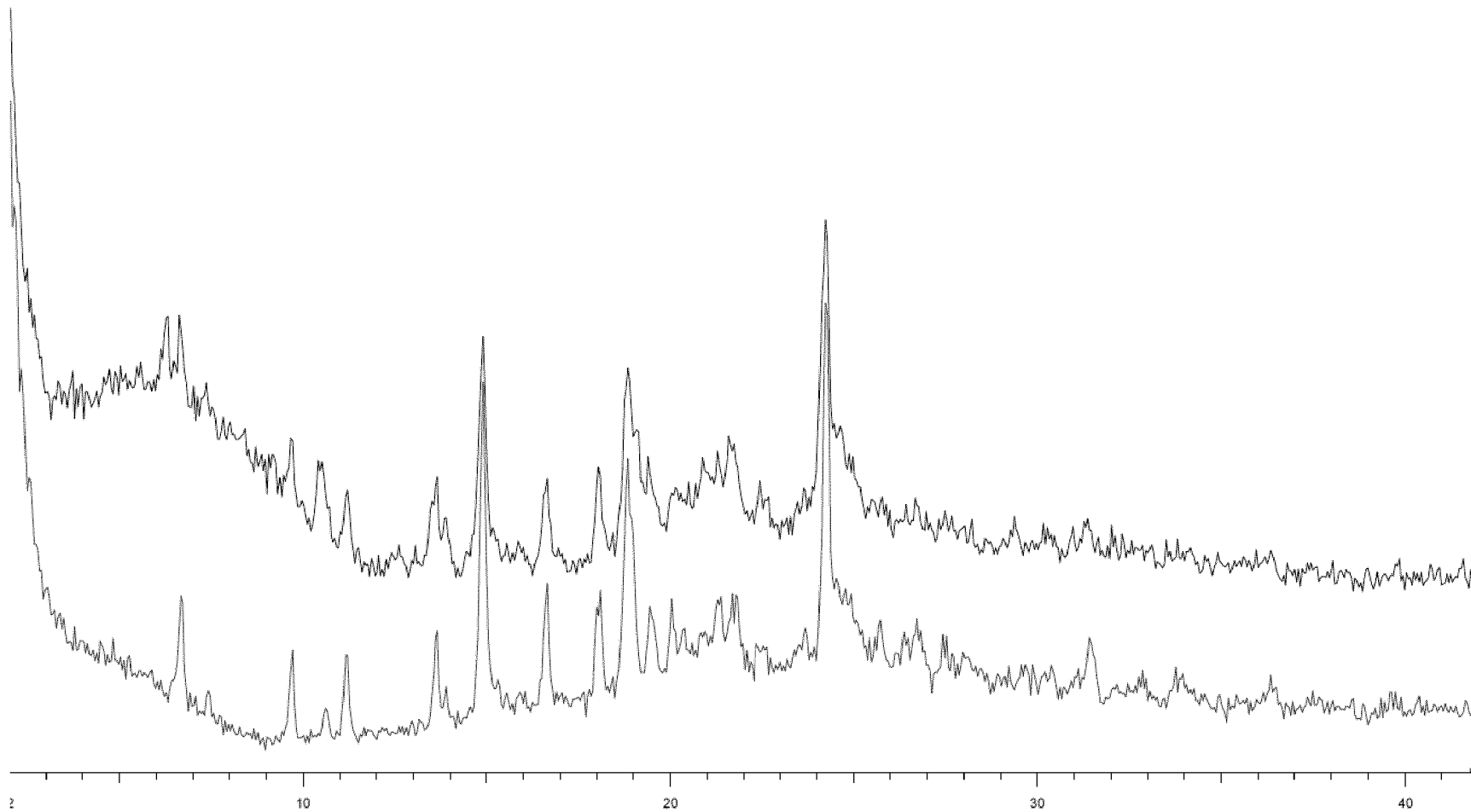


ZAP-1942-34-06\_Overlay



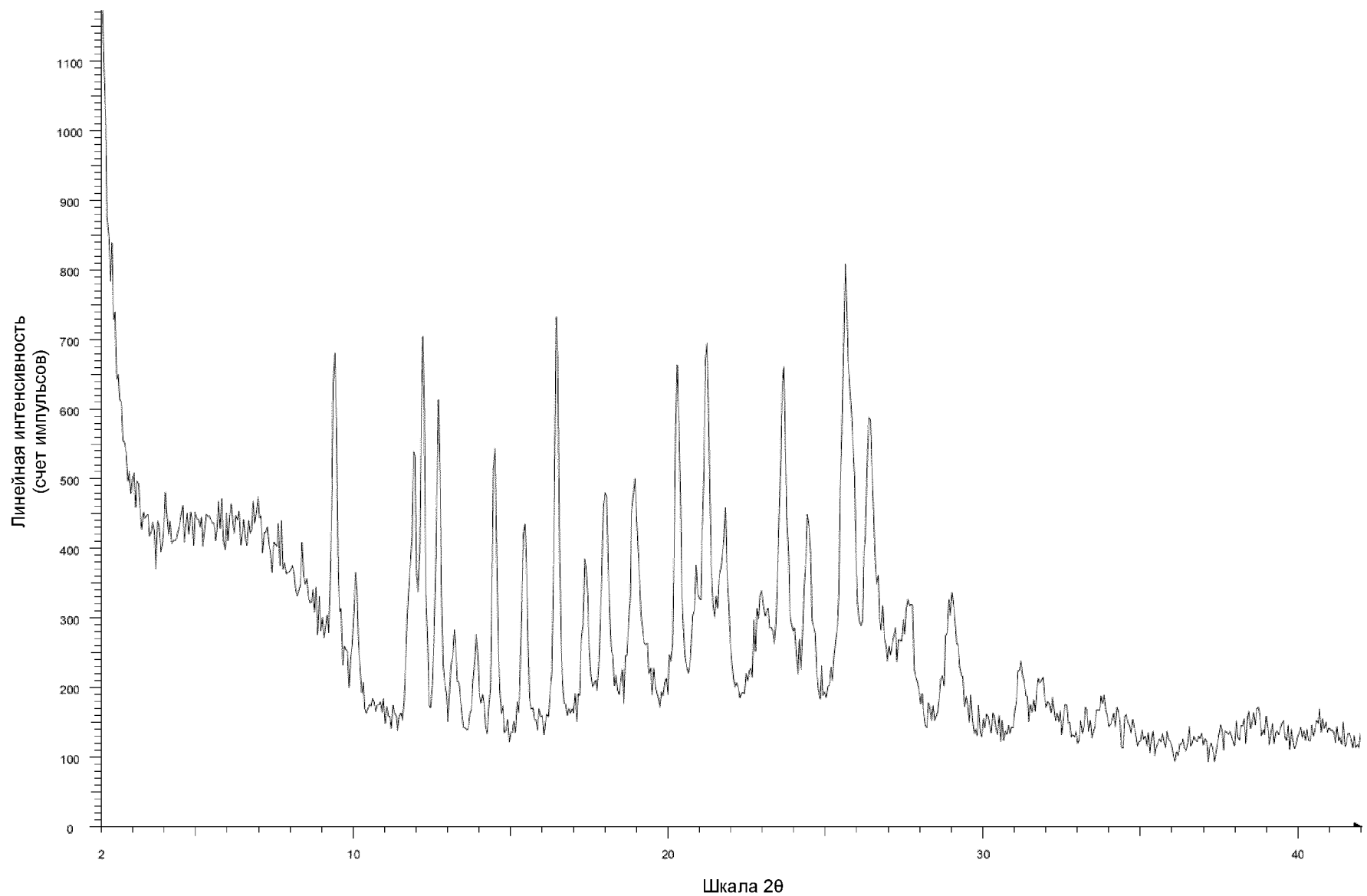
Фиг. 41С

Фиг. 41D



File: ZAP-1942-34-06\_D8\_01.raw

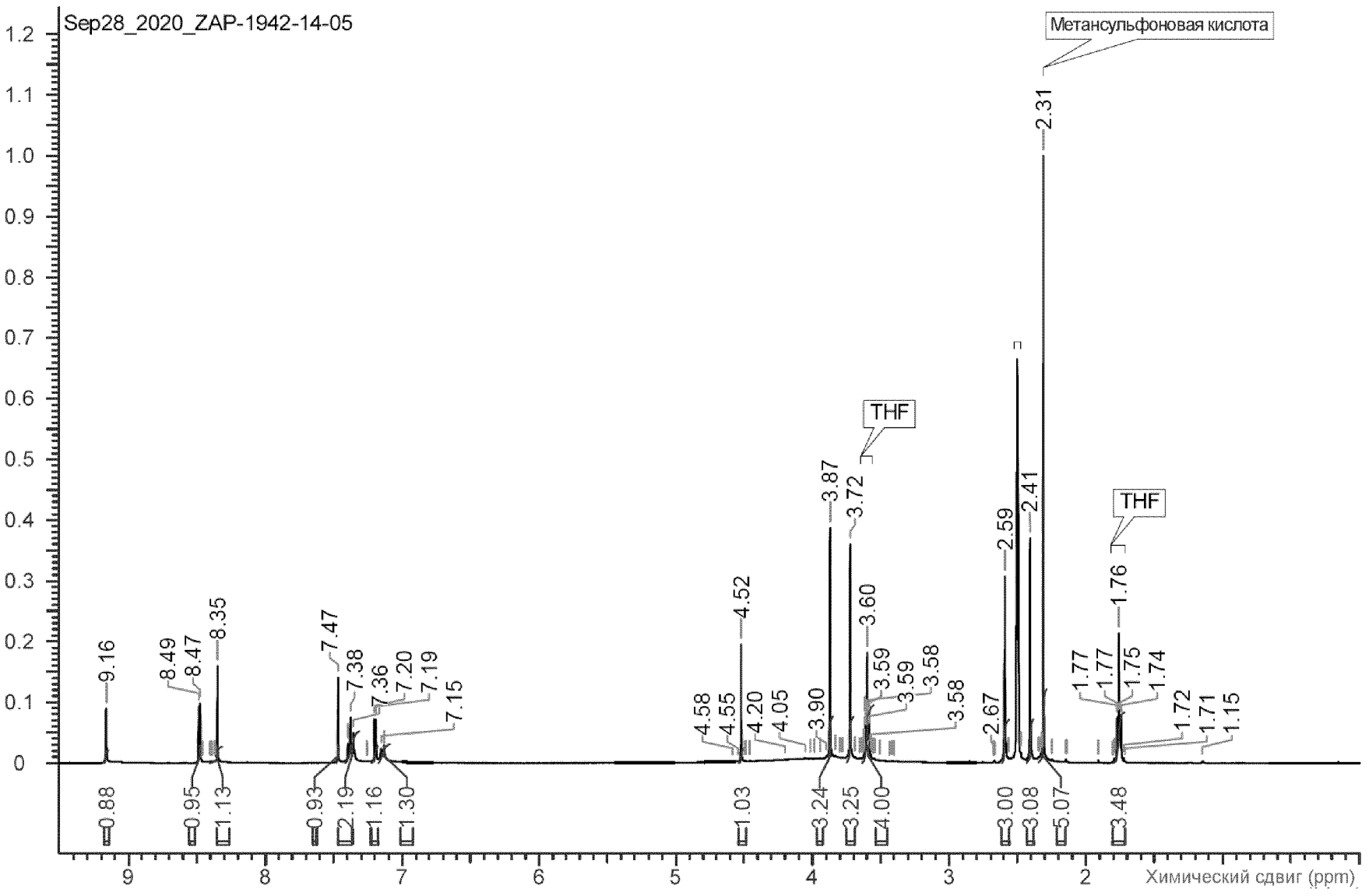
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-34-06\_40\_75\_7D\_D8\_01.raw



File: ZAP-1942-14-05\_D8\_01.raw

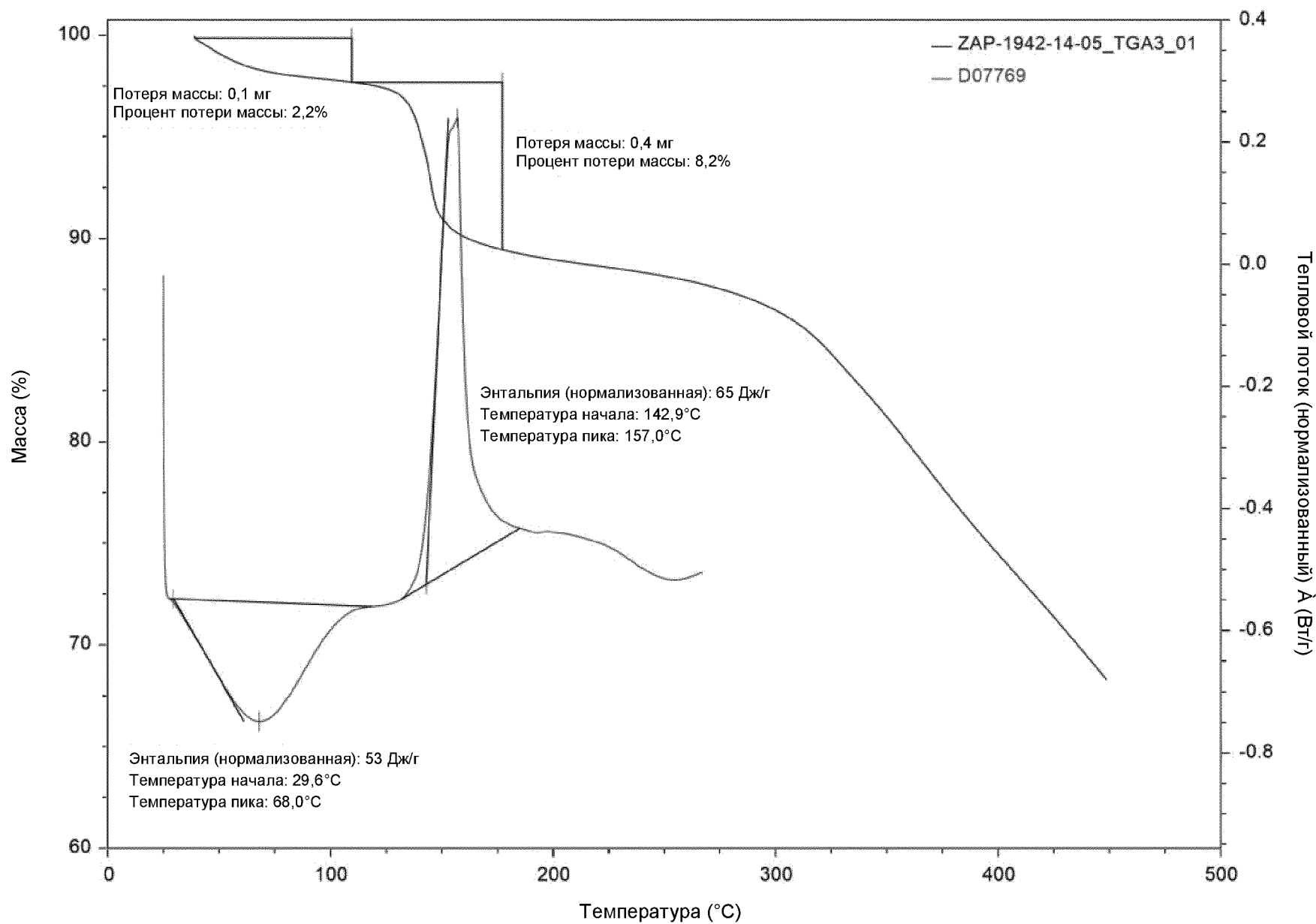
Фиг. 42A

145/174

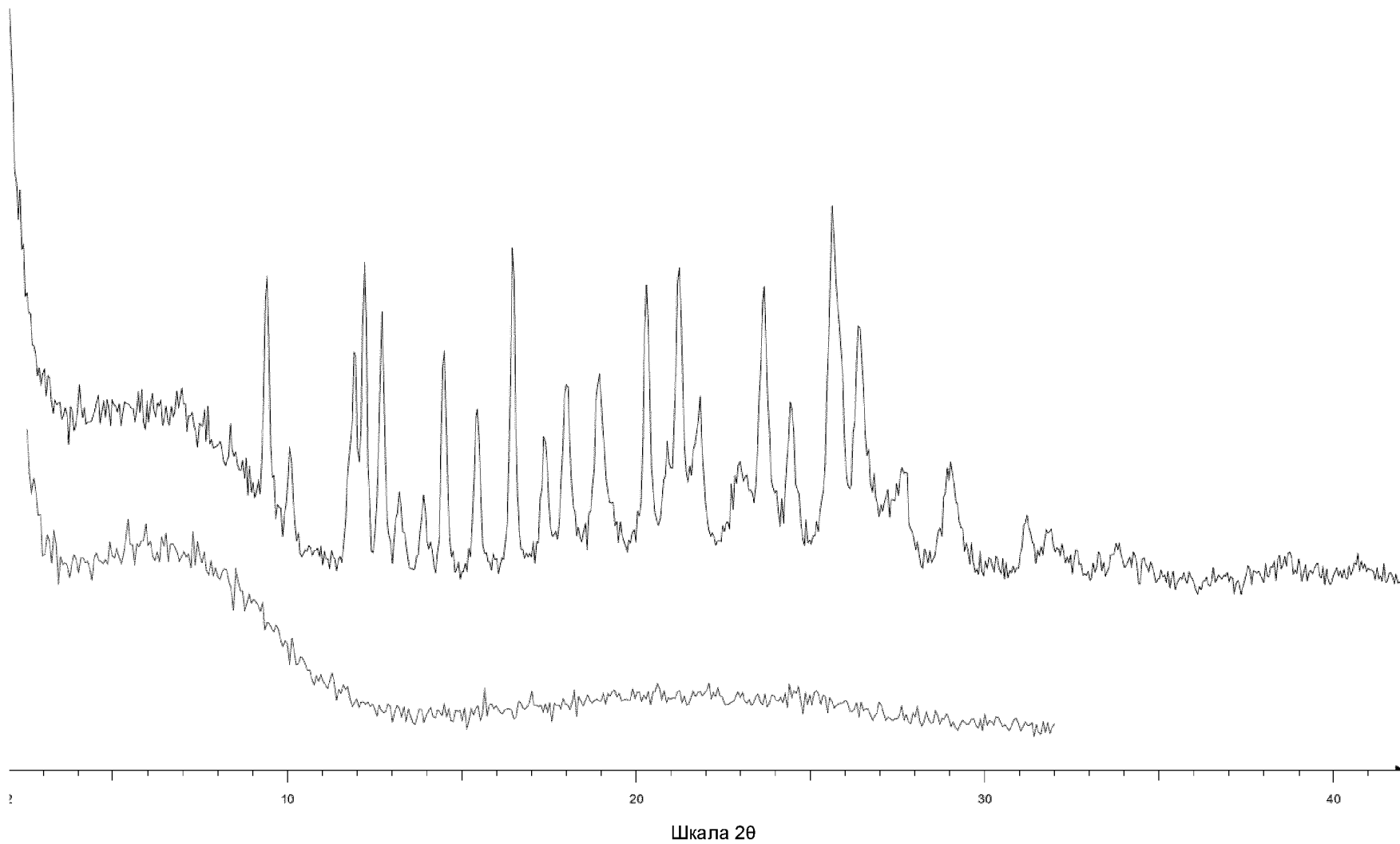


Фиг. 42В

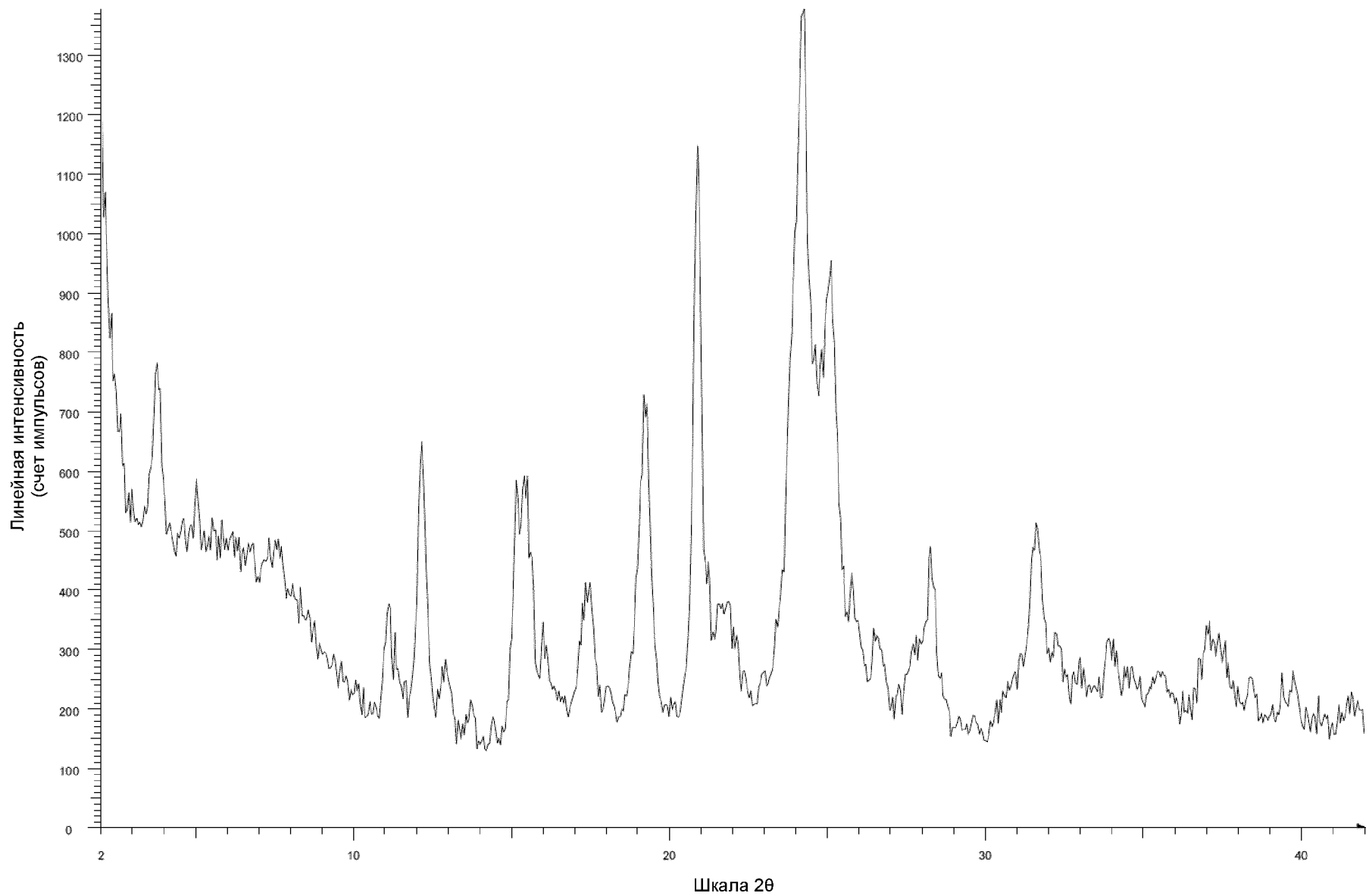
# ZAP-1942-14-05\_Overlay



Фиг. 42С



File: ZAP-1942-14-05\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-14-05\_40\_75\_D8\_01.raw

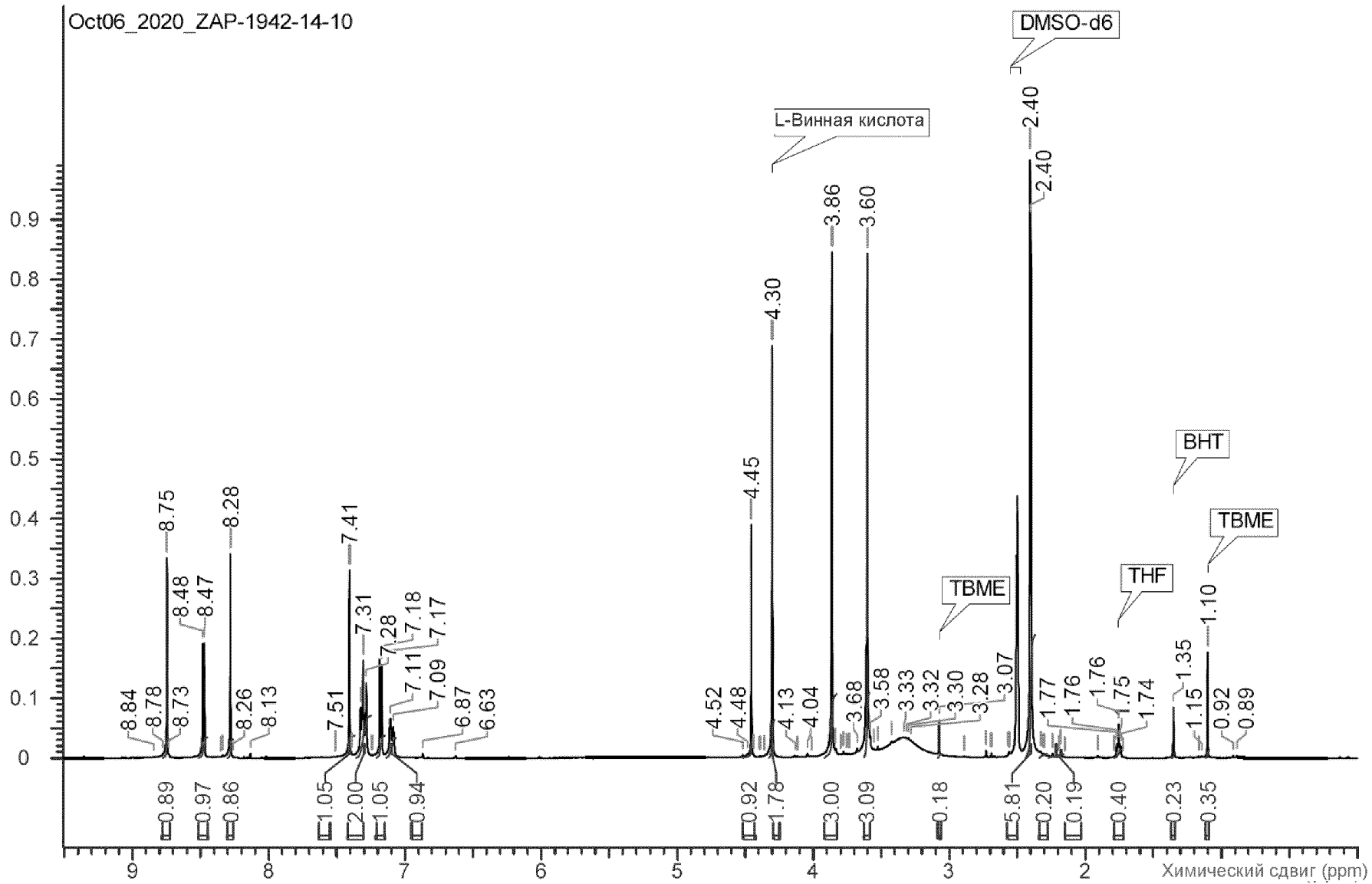


File: ZAP-1942-14-10\_D8\_01.raw

Фиг. 43А

149/174

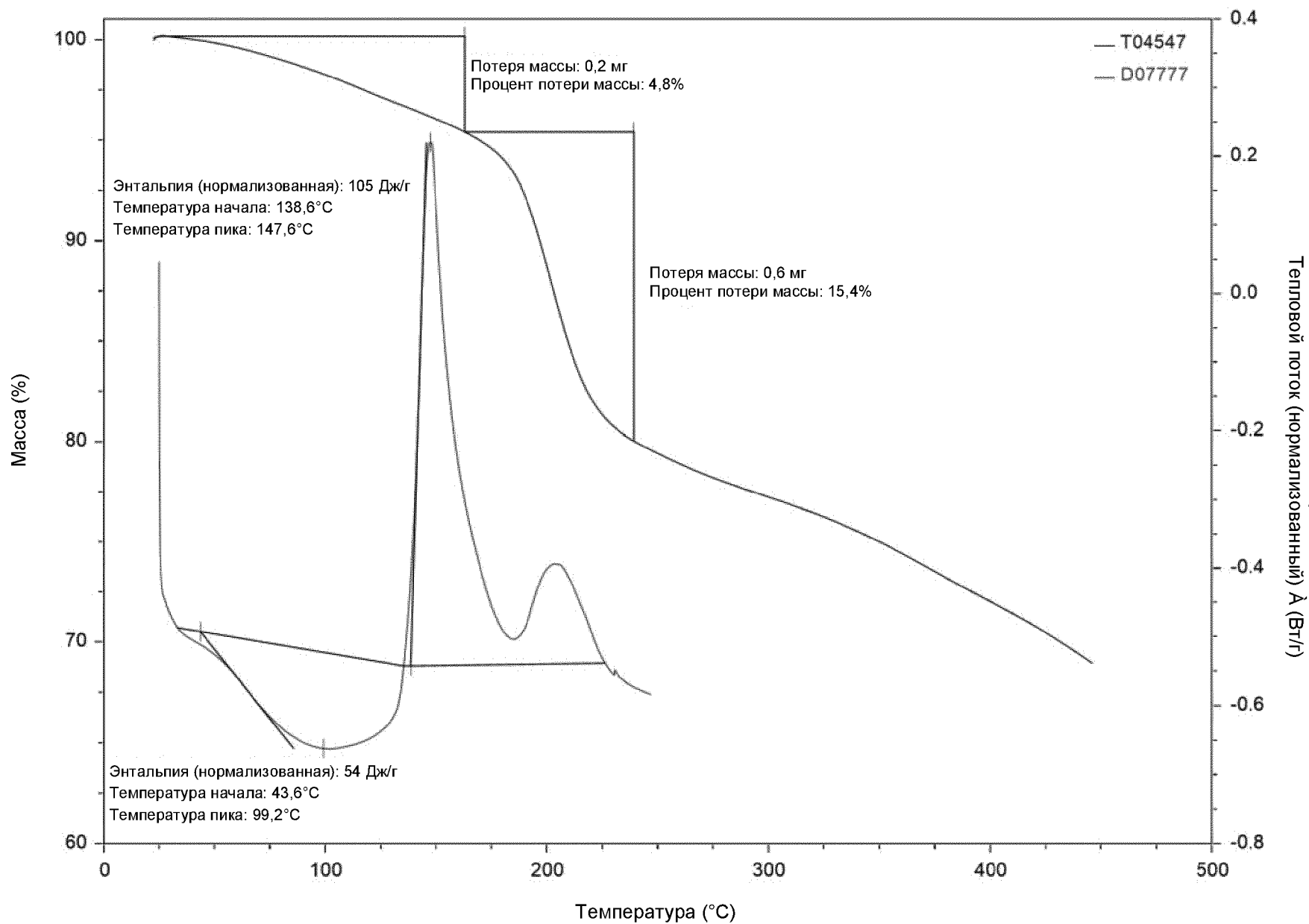
Oct06\_2020\_ZAP-1942-14-10



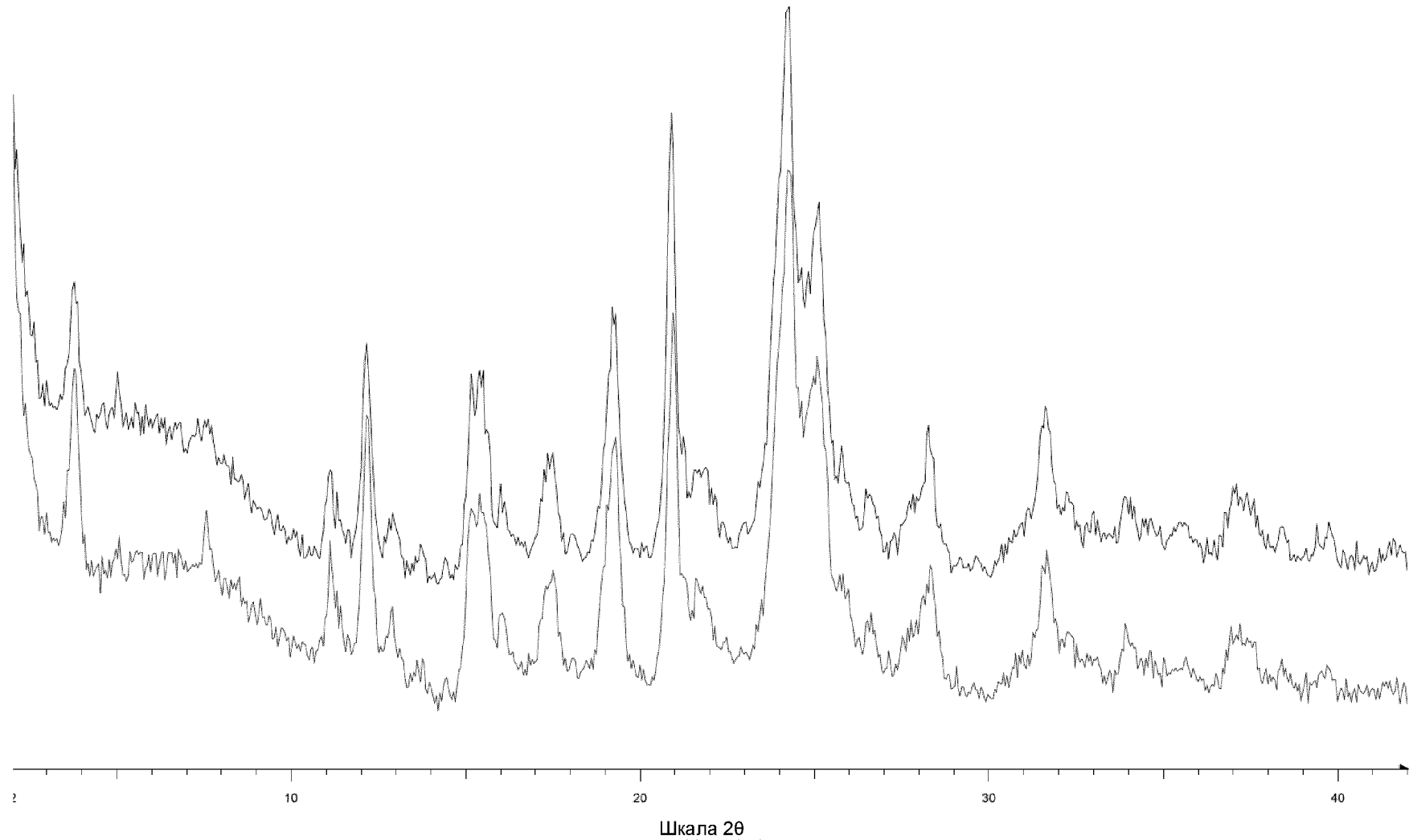
Фиг. 43В



# ZAP-1942-14-10\_Overlay



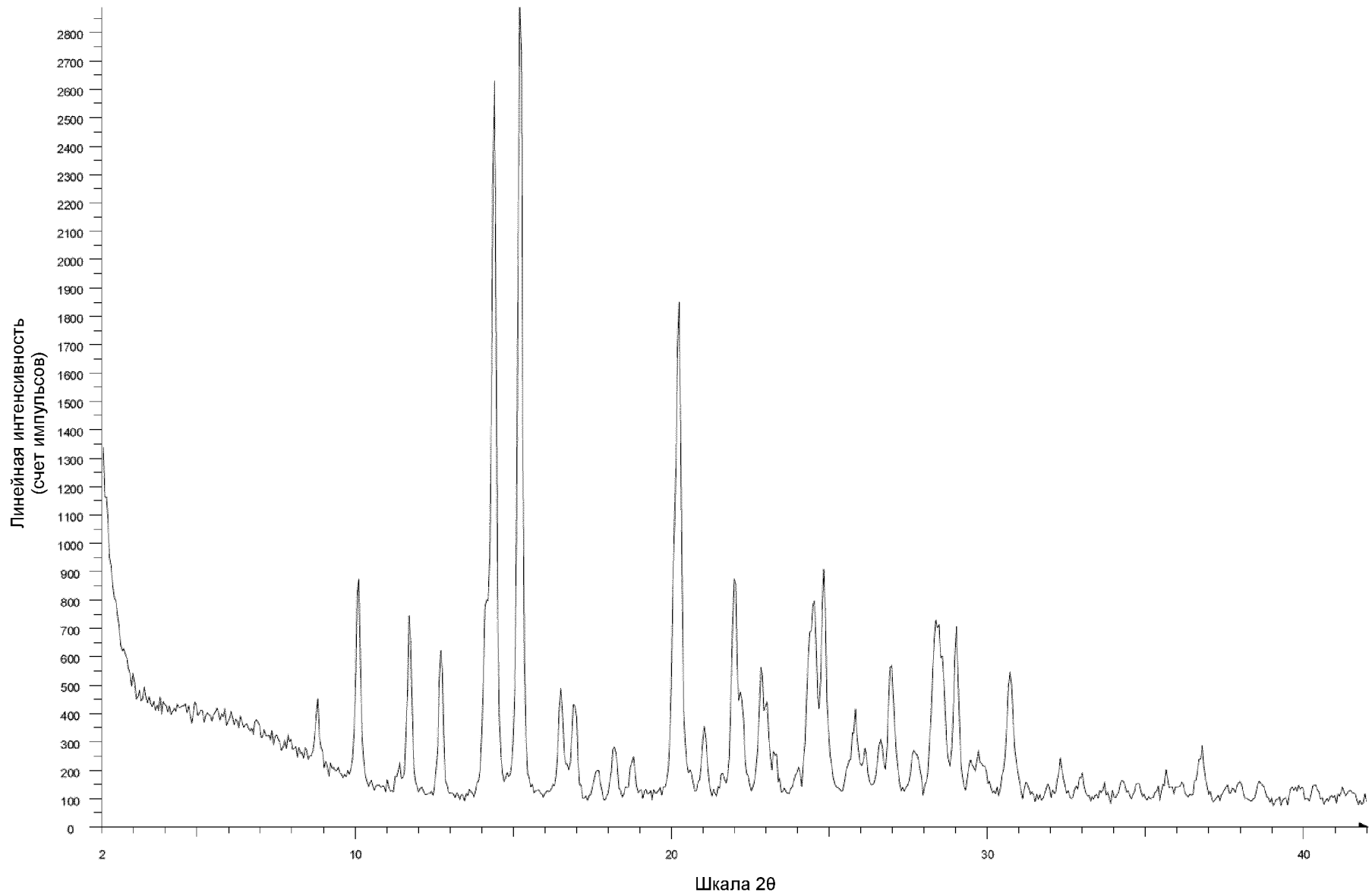
Фиг. 43С



File: ZAP-1942-14-10\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-14-10\_40\_75\_D8\_01.raw

Фиг. 43D

152/174

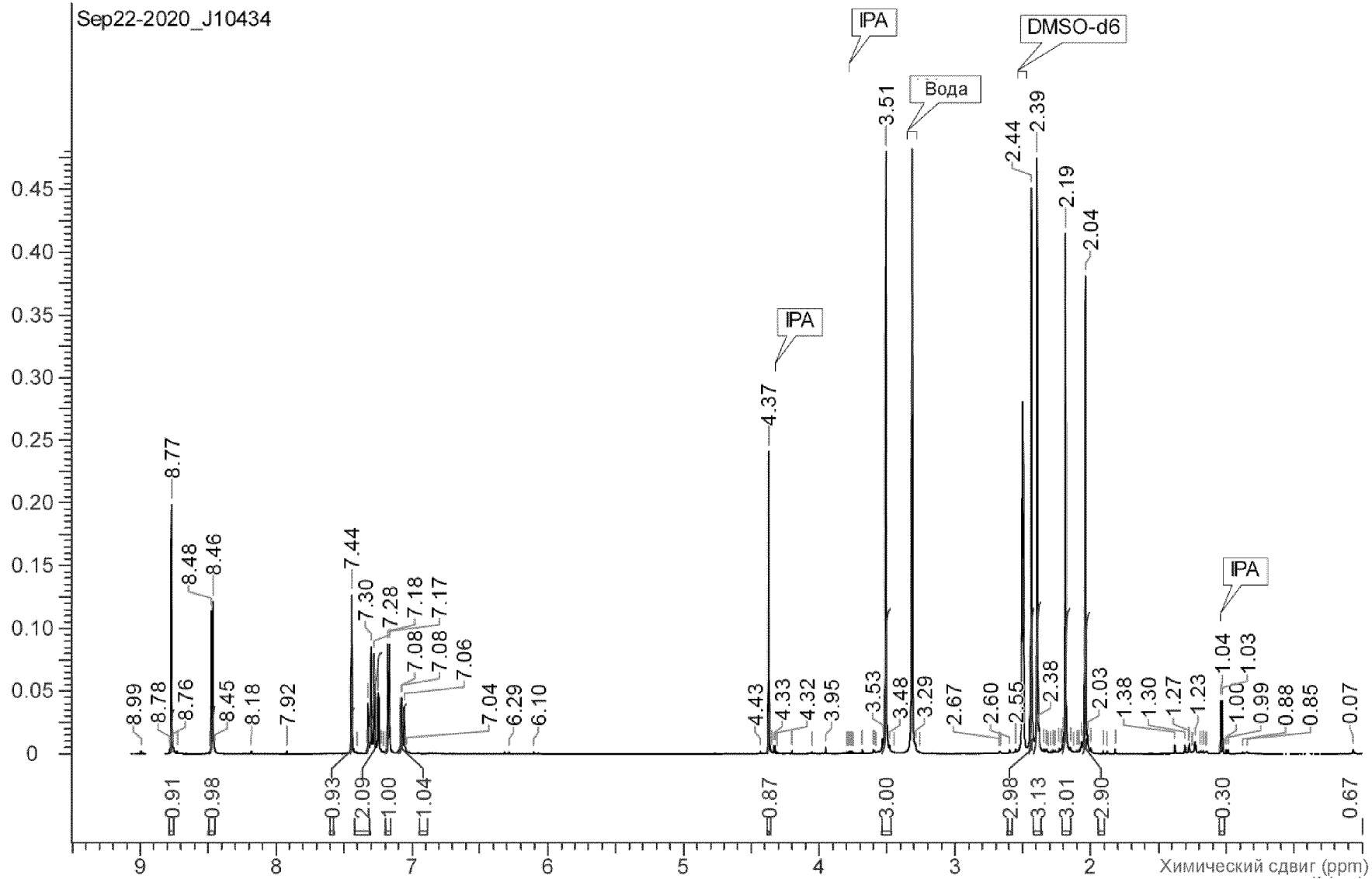


File: J10434\_D8\_01.raw

Фиг. 44А

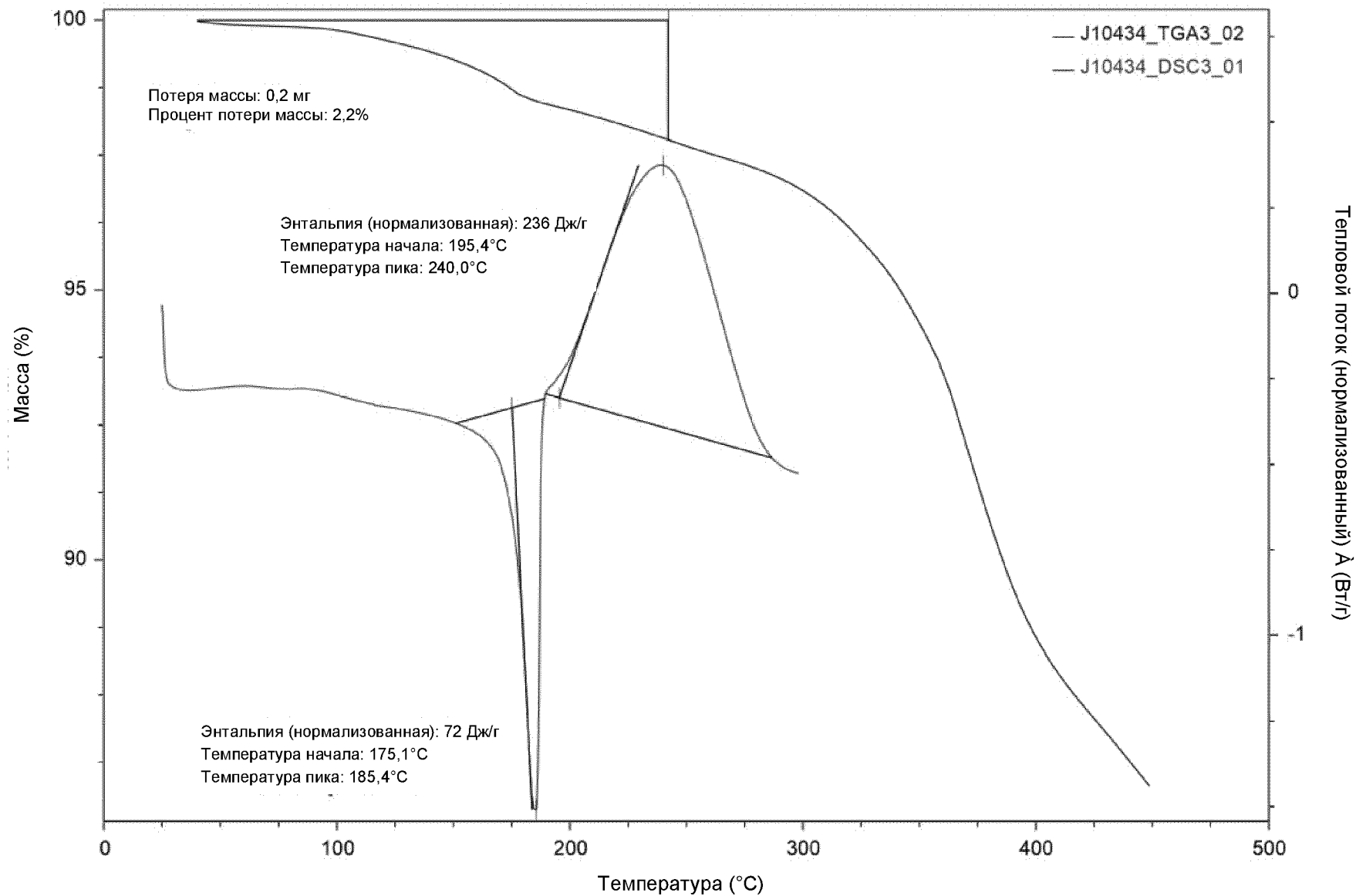
153/174

Sep22-2020\_J10434

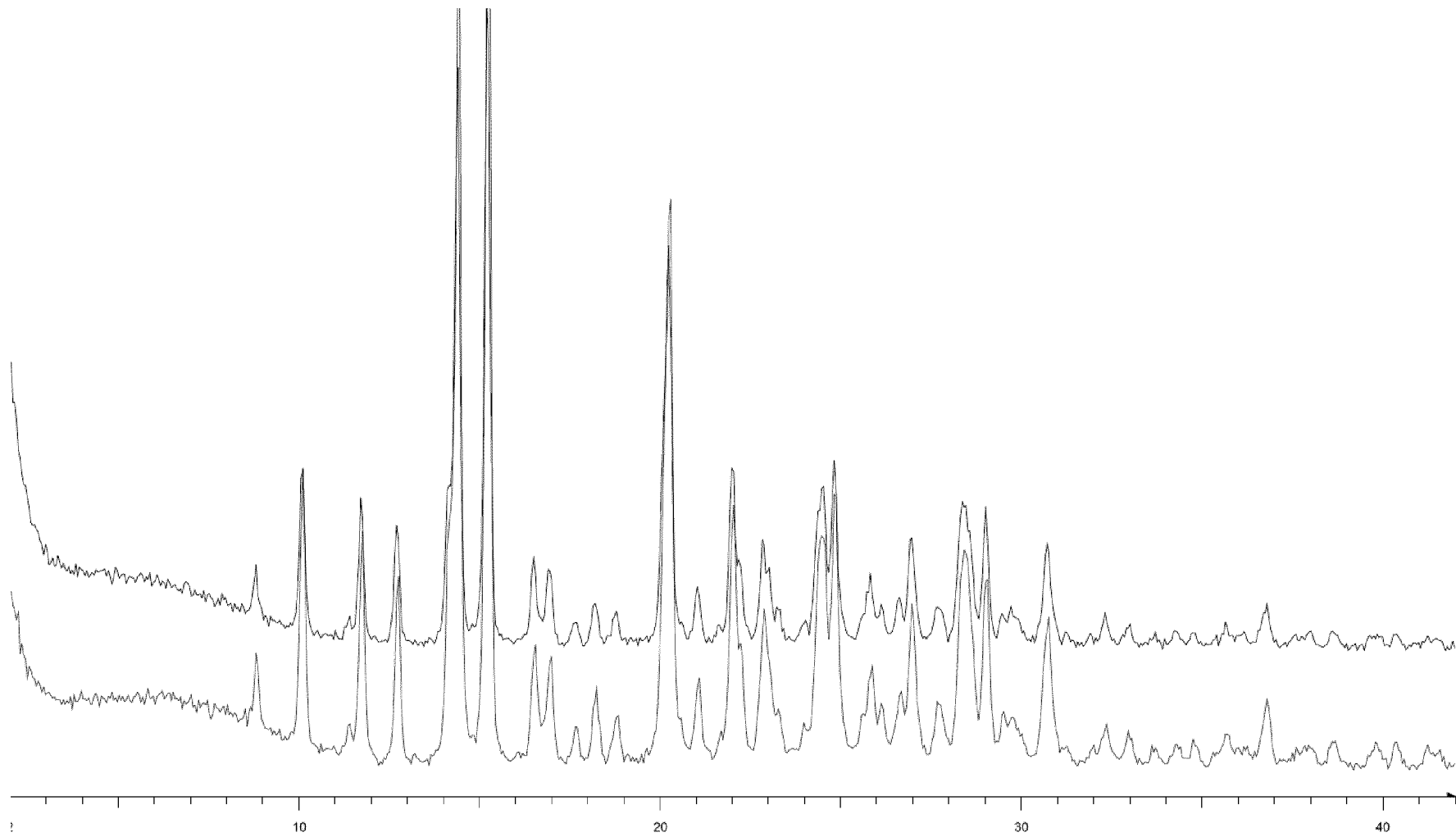


Фиг. 44В

# J10434\_Overlay

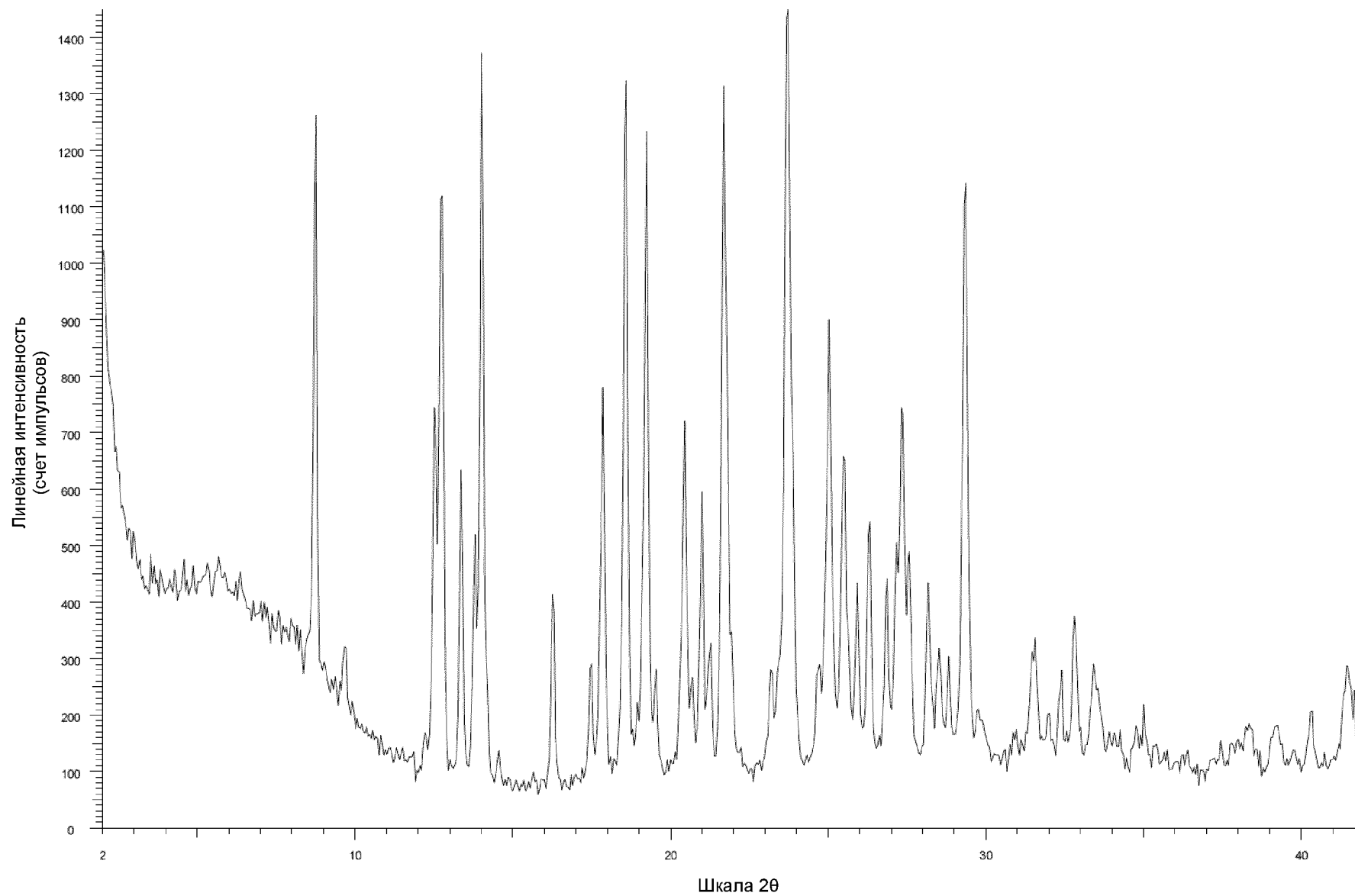


Фиг. 44С



File: J10434\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: J10434\_40\_75\_7D\_D8\_01.raw

Шкала 2θ

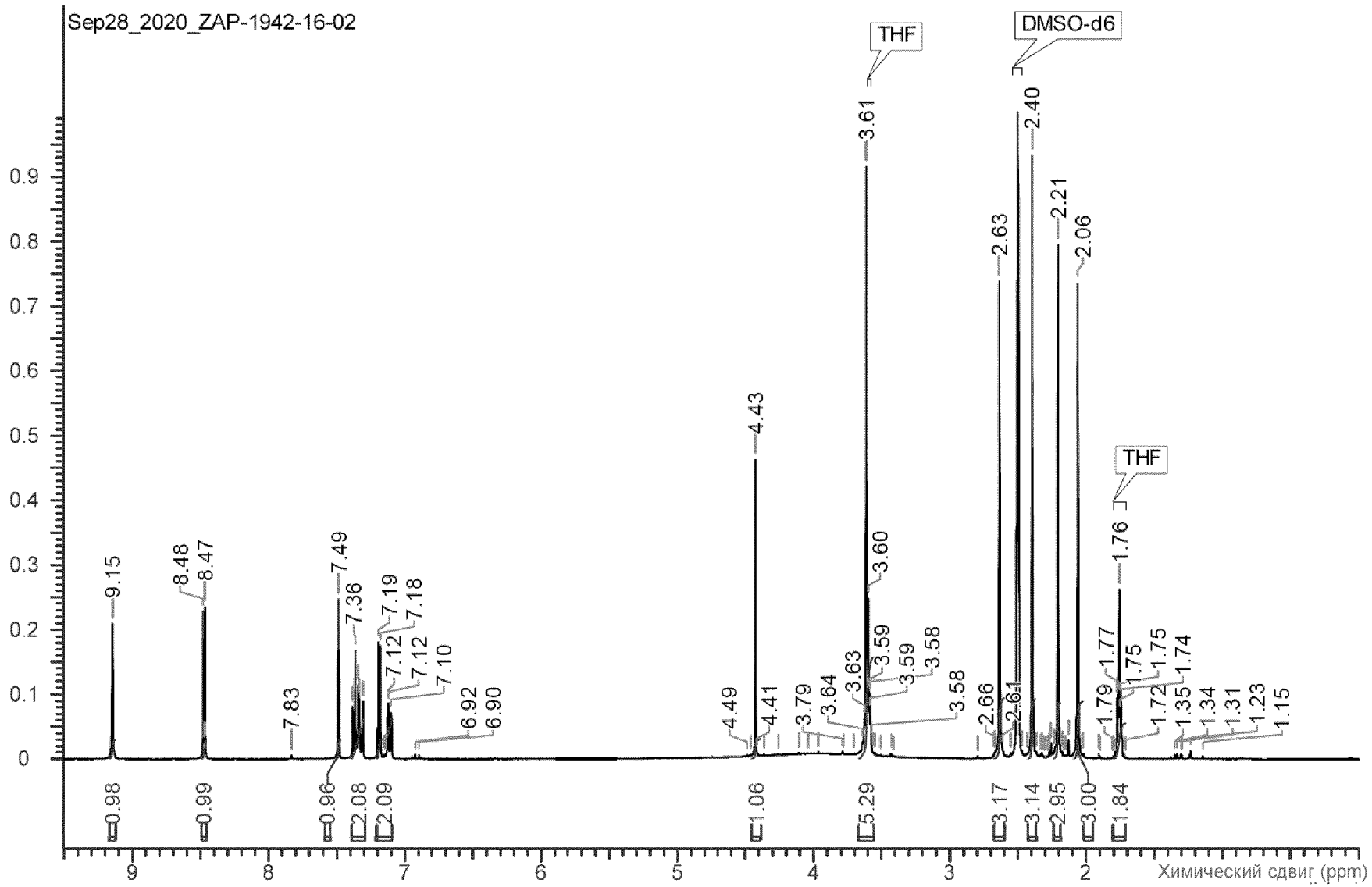


File: ZAP-1942-16-02\_D8\_01.raw

Фиг. 45A

157/174

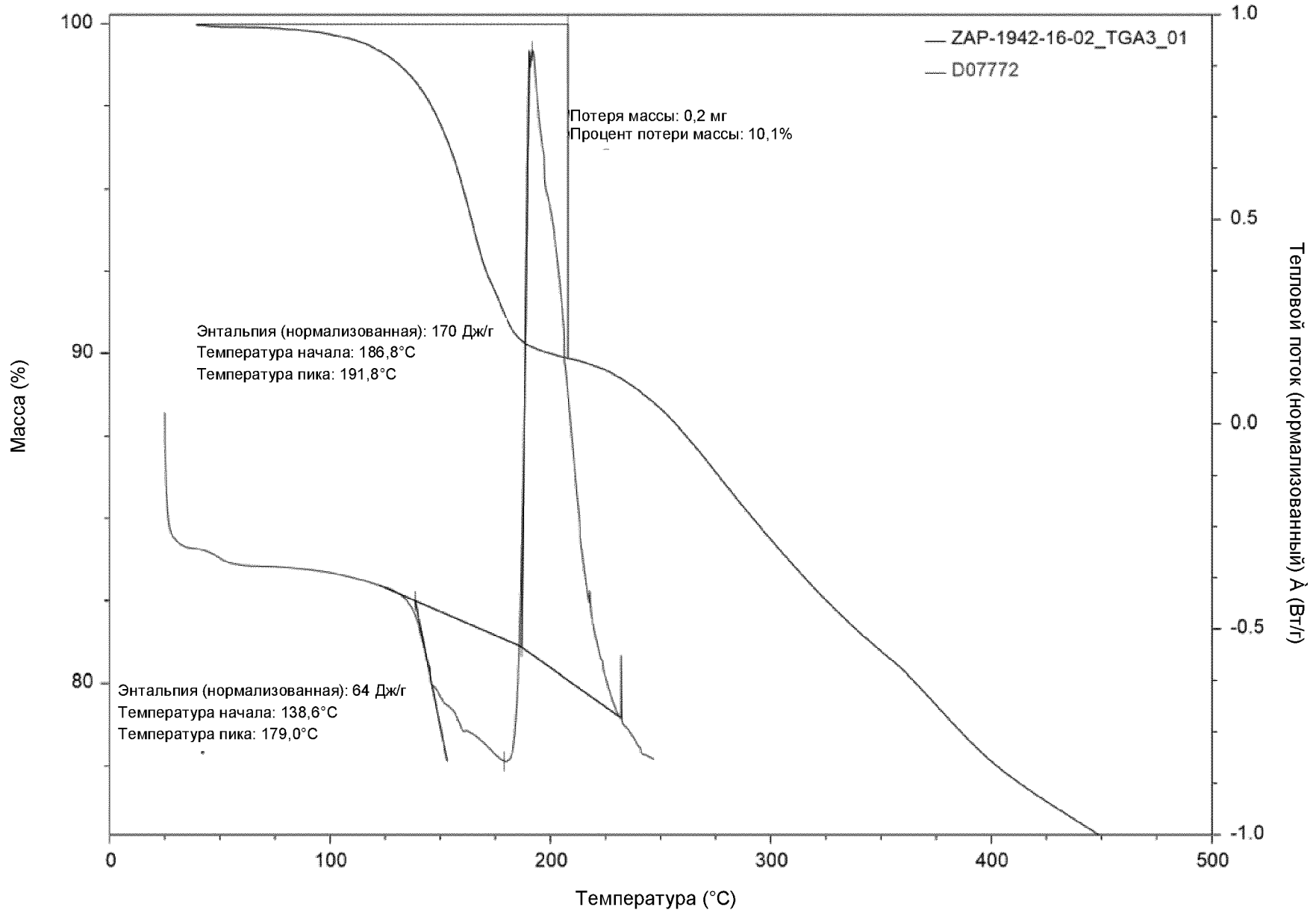
Sep28\_2020\_ZAP-1942-16-02



Фиг. 45В



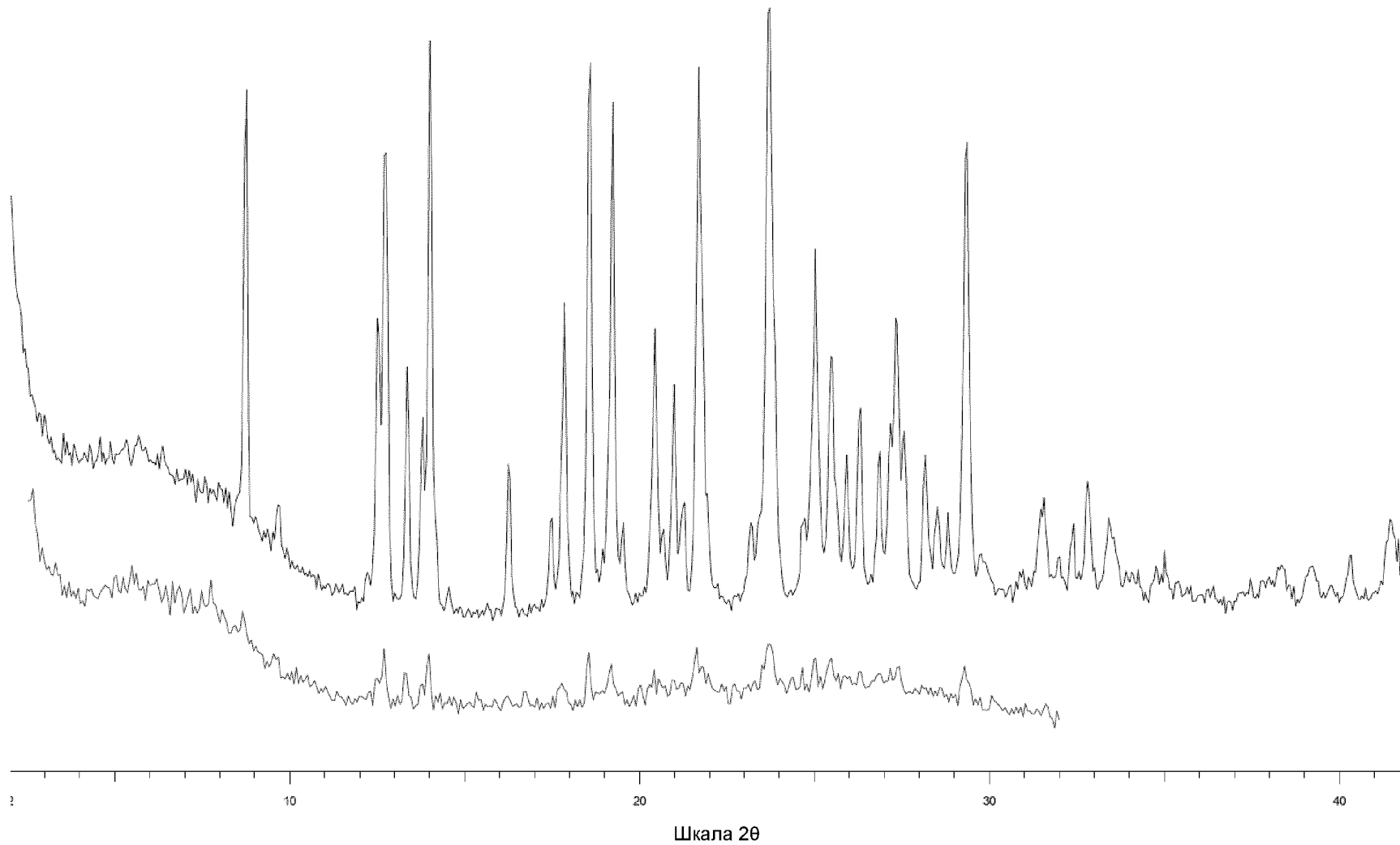
ZAP-1942-16-02\_Overlay



Фиг. 45С

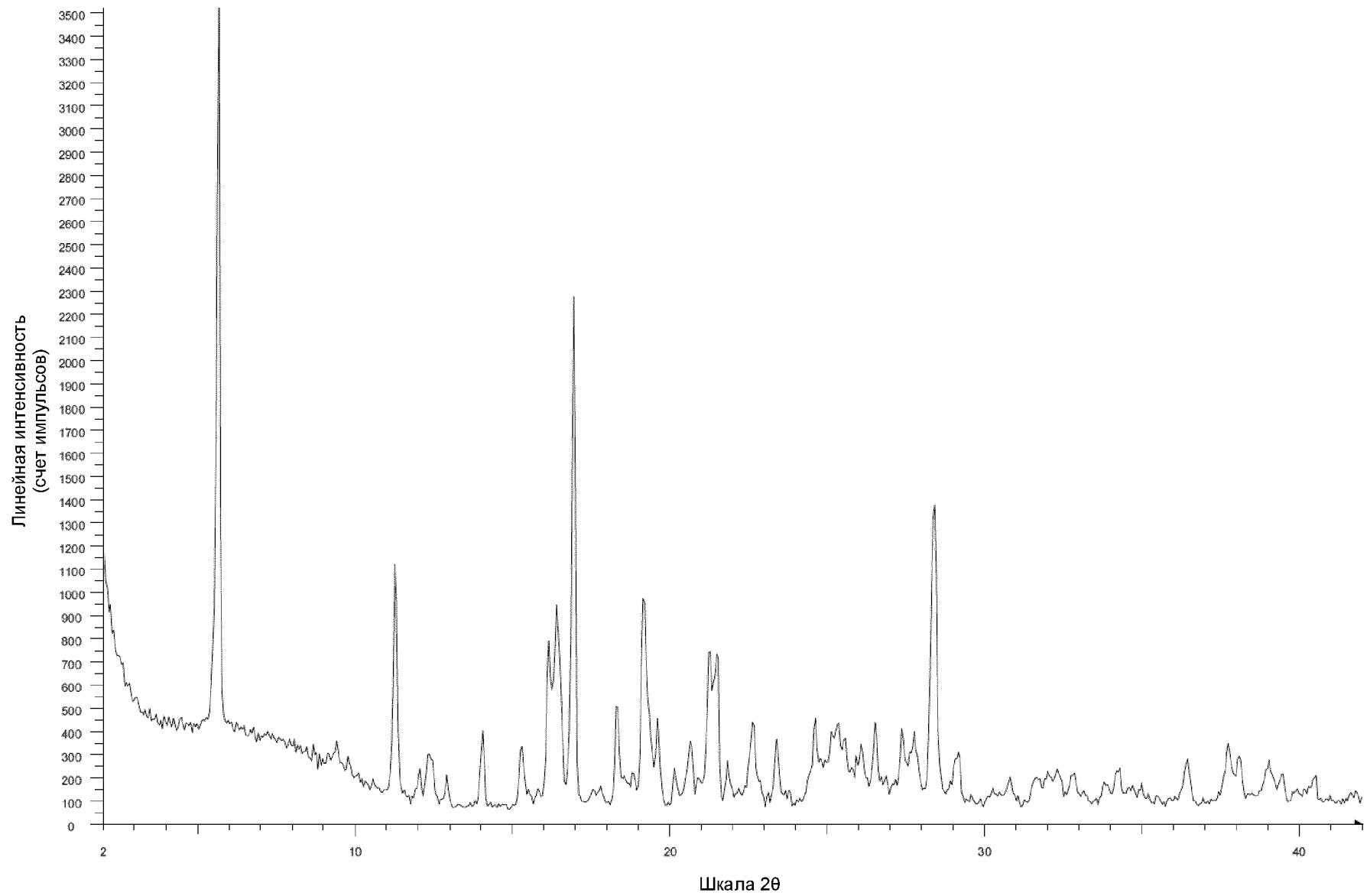
Фиг. 45D

160/174



File: ZAP-1942-16-02\_D8\_01.raw

Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-16-02\_40\_75\_D8\_01.raw

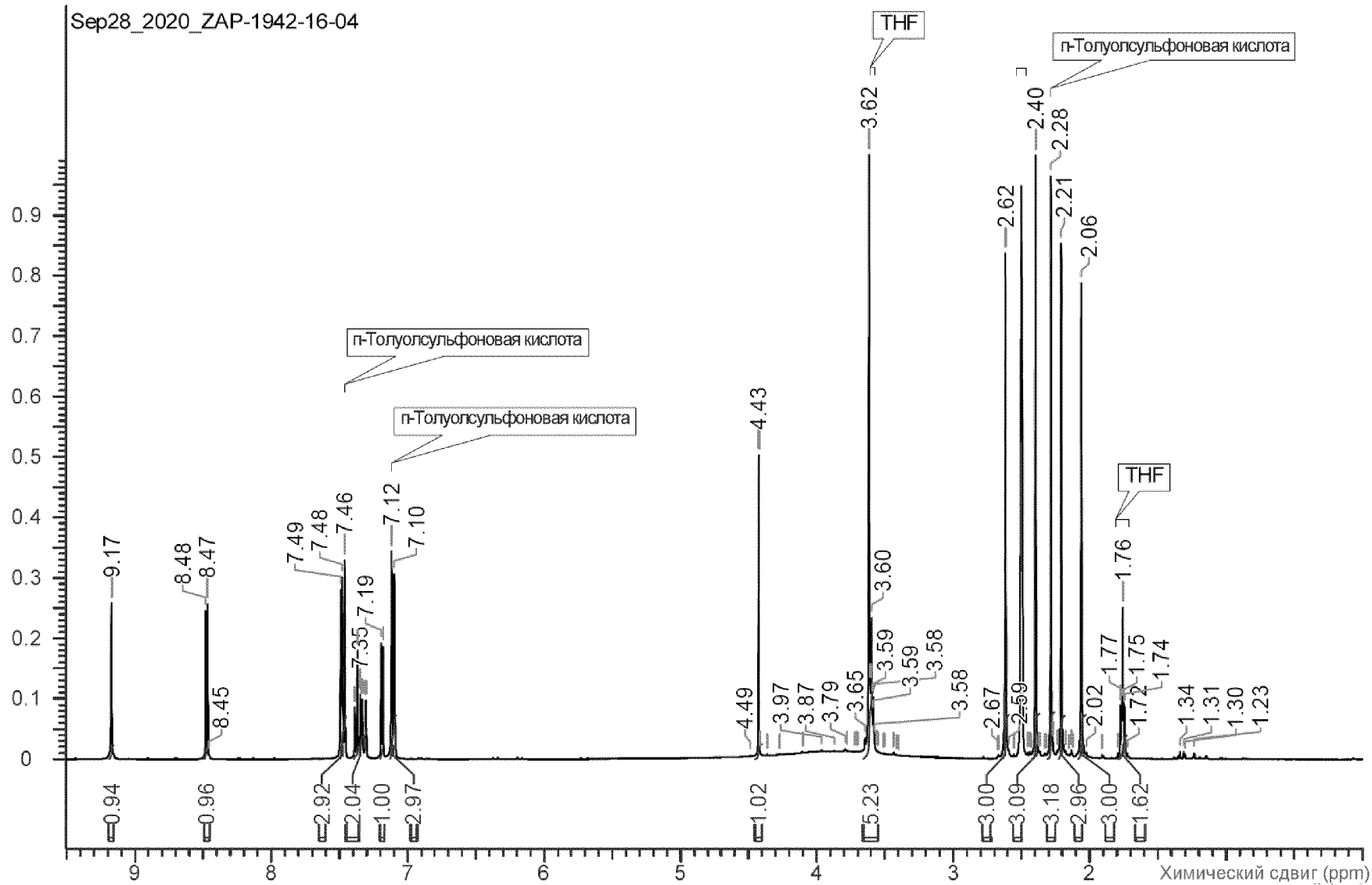


File: ZAP-1942-16-04\_D8\_01.raw

Фиг. 46A

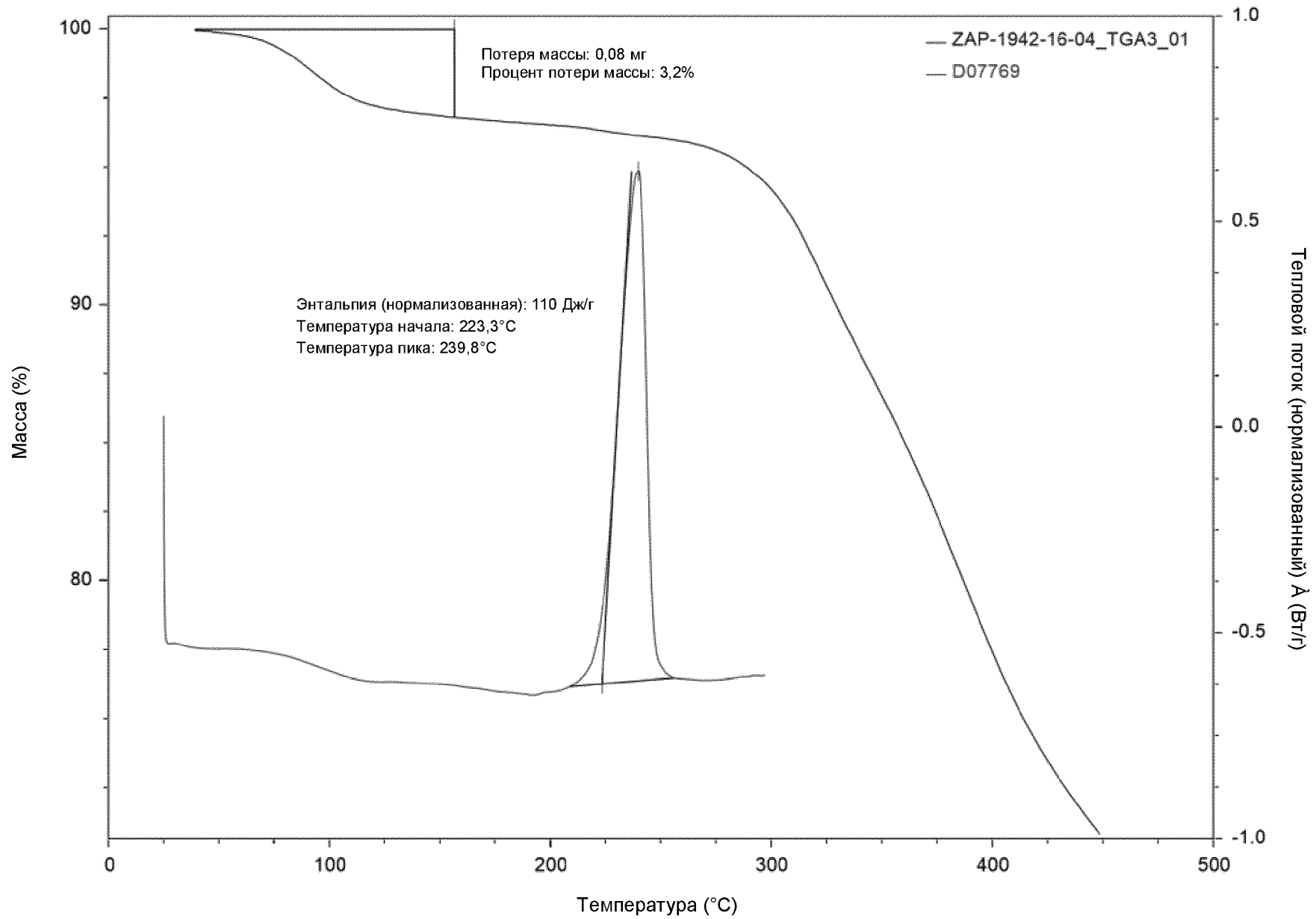
161/174

Sep28\_2020\_ZAP-1942-16-04

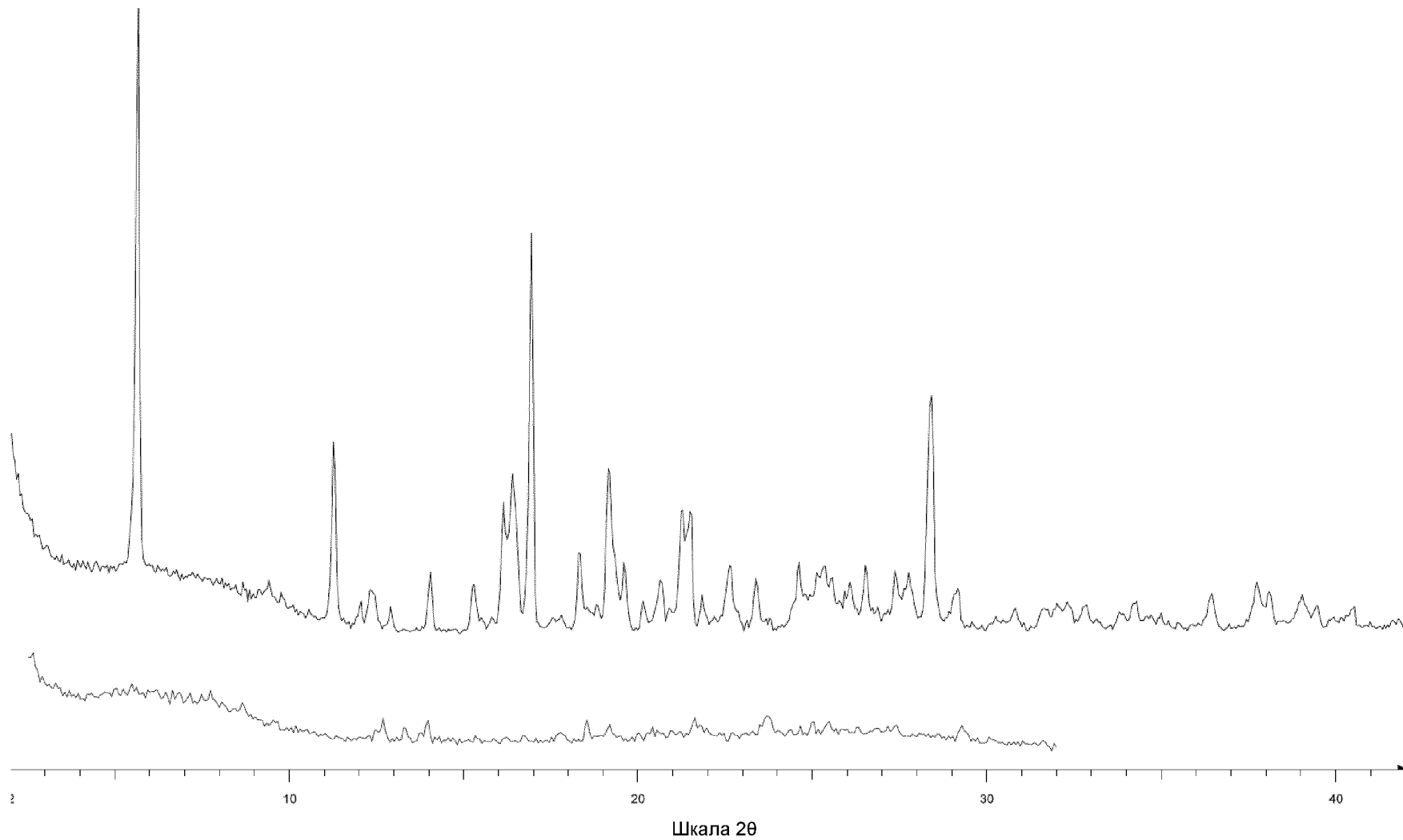


Фиг. 46В

ZAP-1942-16-04\_Overlay

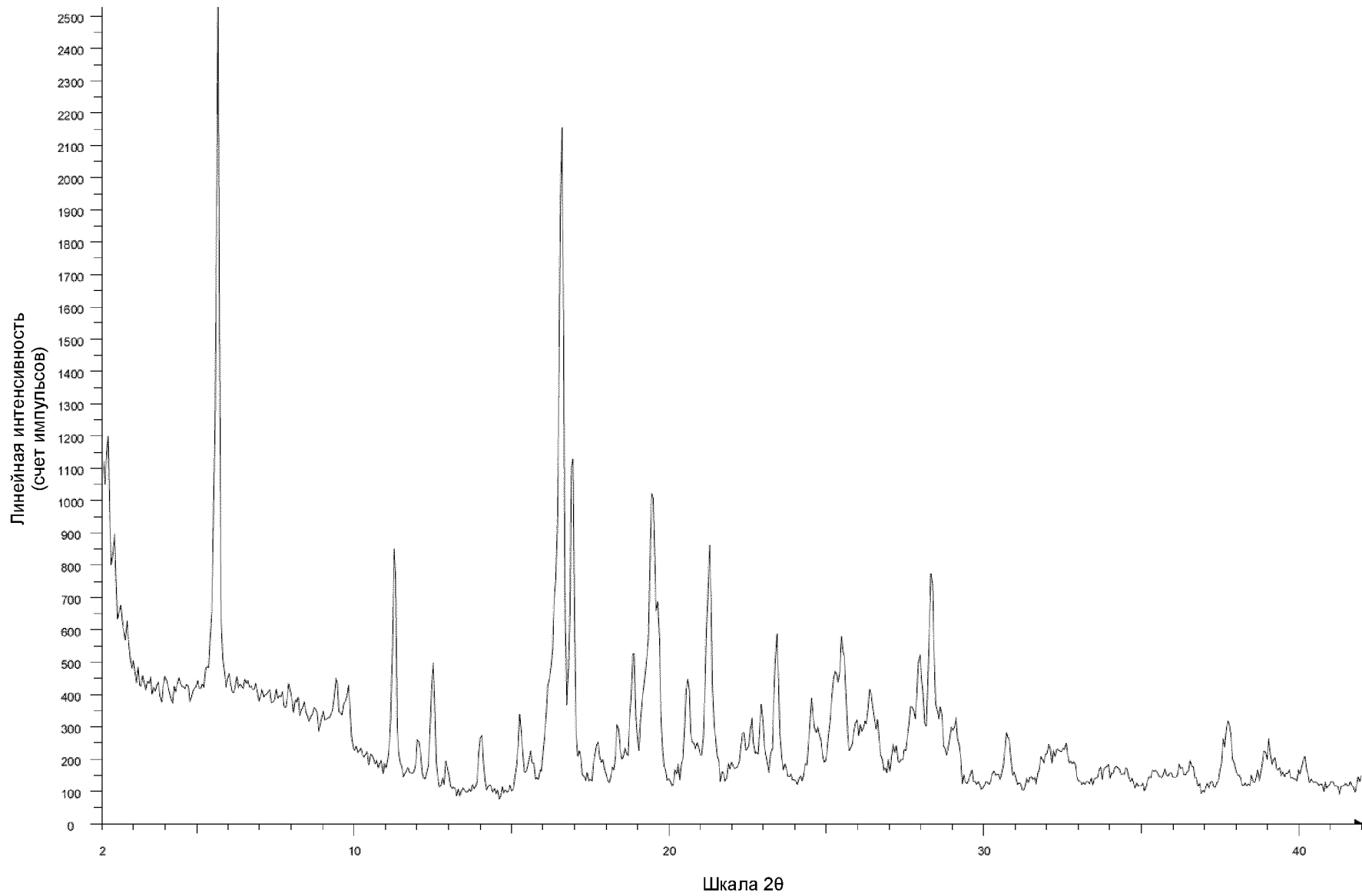


Фиг. 46С



File: ZAP-1942-16-04\_D8\_01.raw

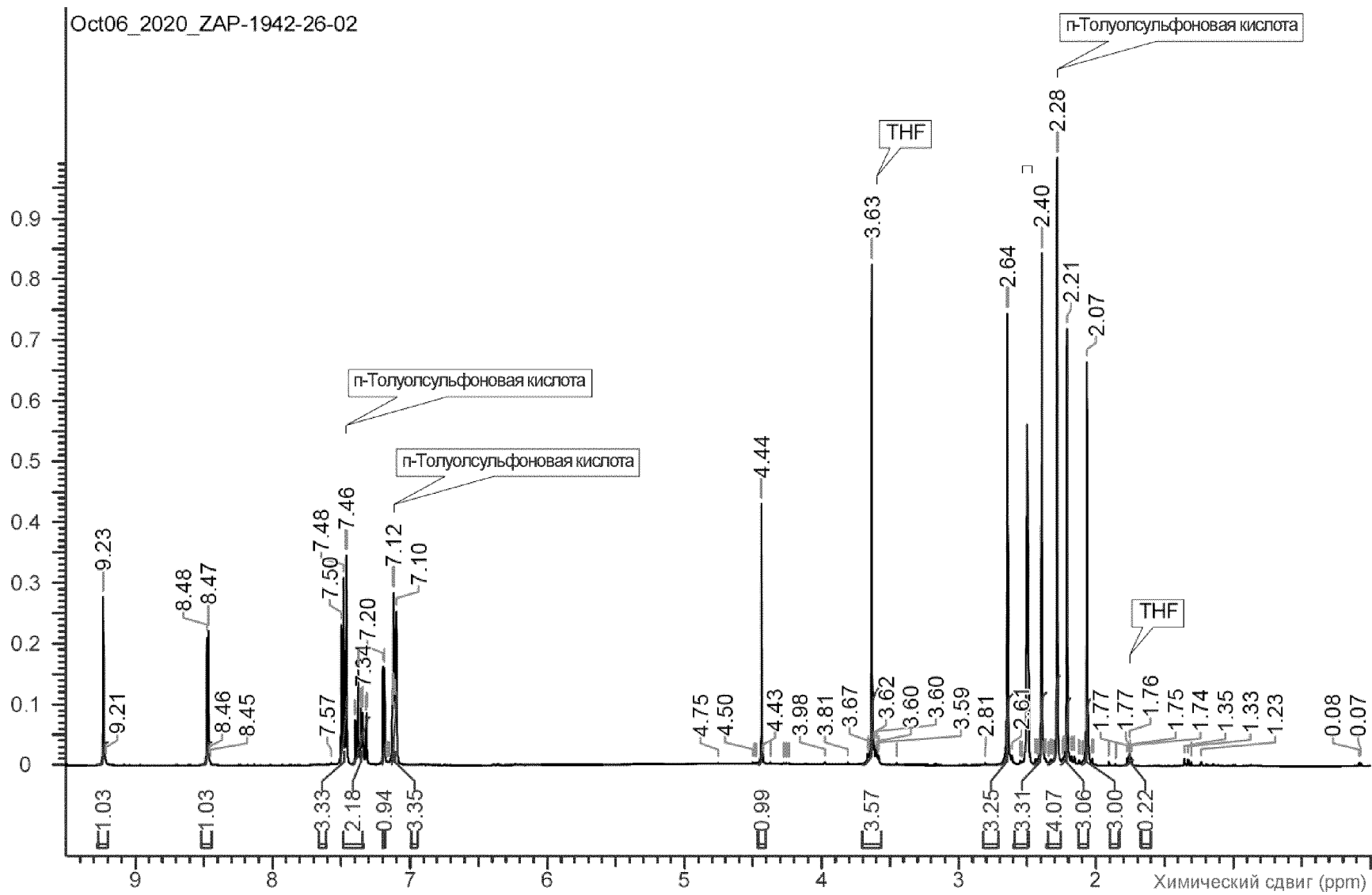
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-16-02\_40\_75\_D8\_01.raw



File: ZAP-1942-26-02\_D8\_01.raw

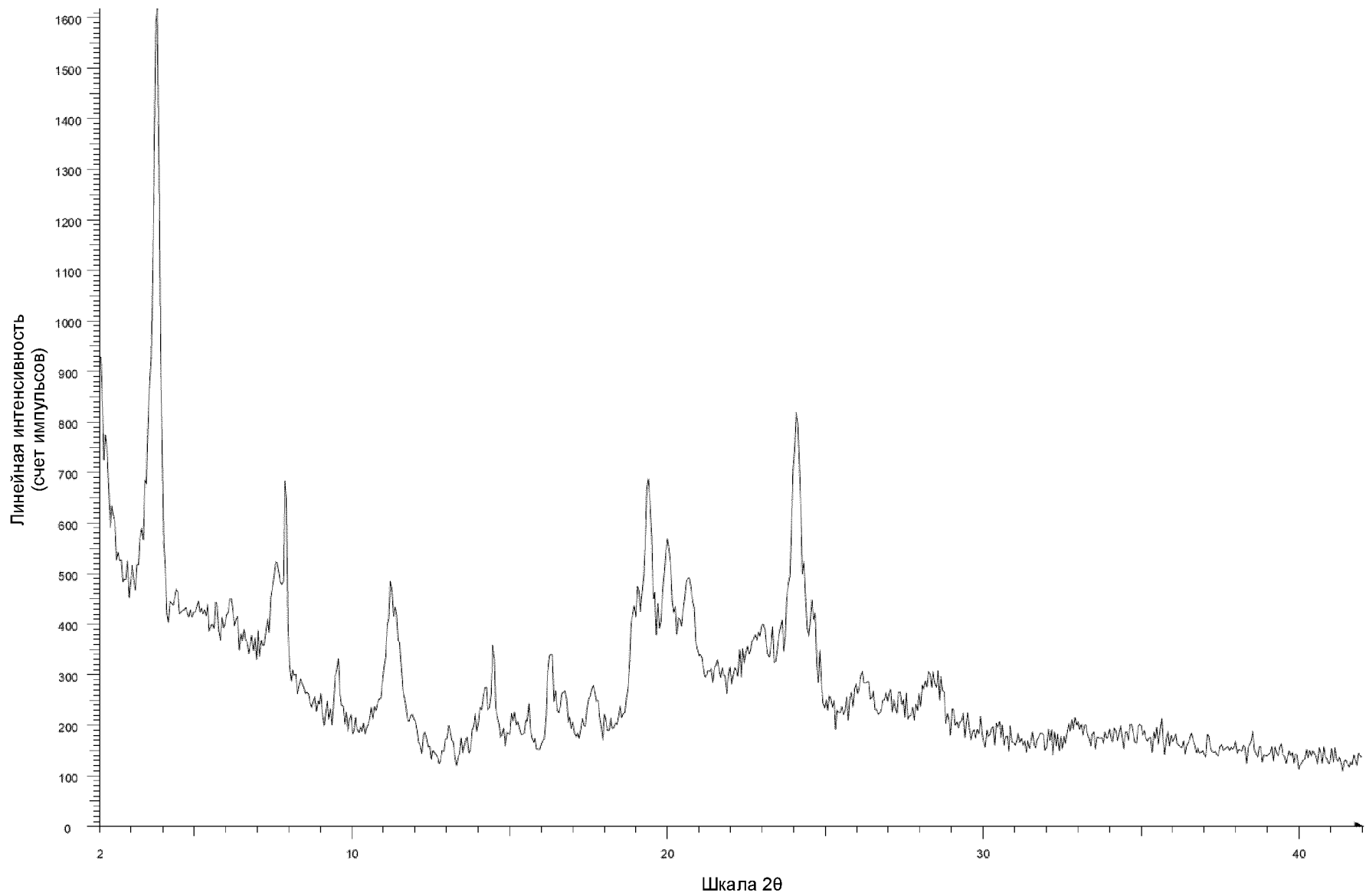
Фиг. 47А

165/174



Фиг. 47B

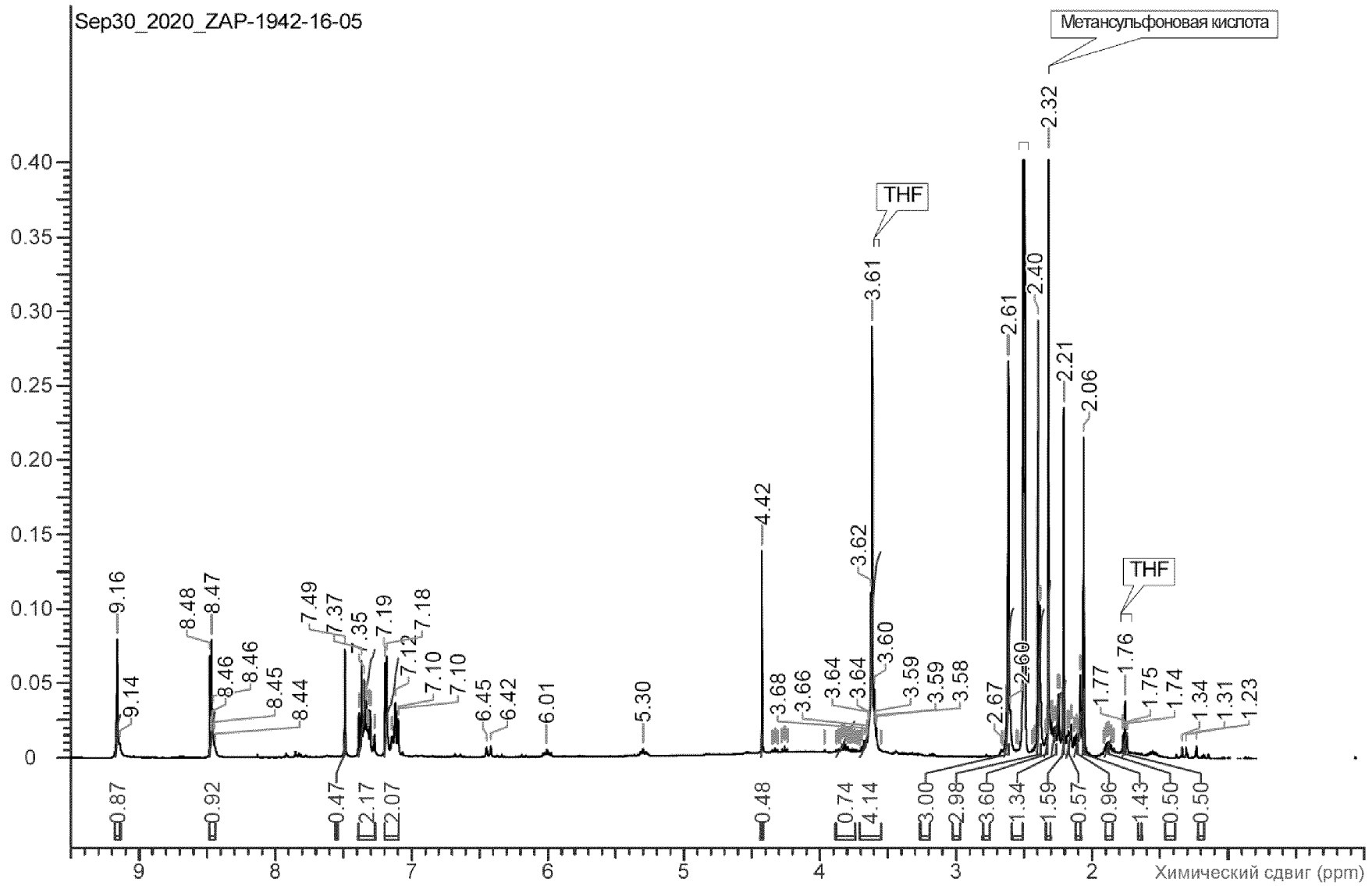




File: ZAP-1942-16-05\_D8\_01.raw

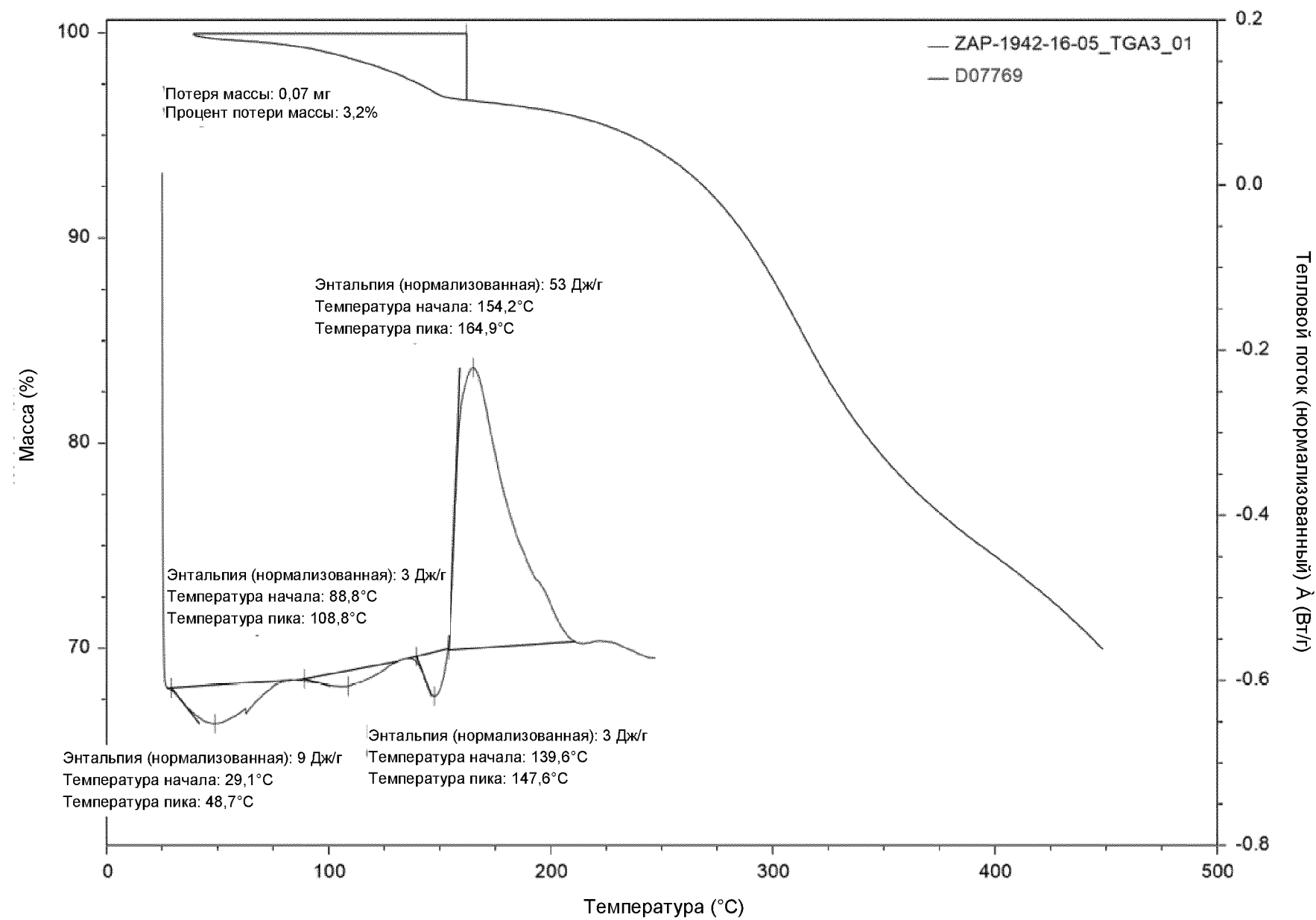
Фиг. 48A

167/174

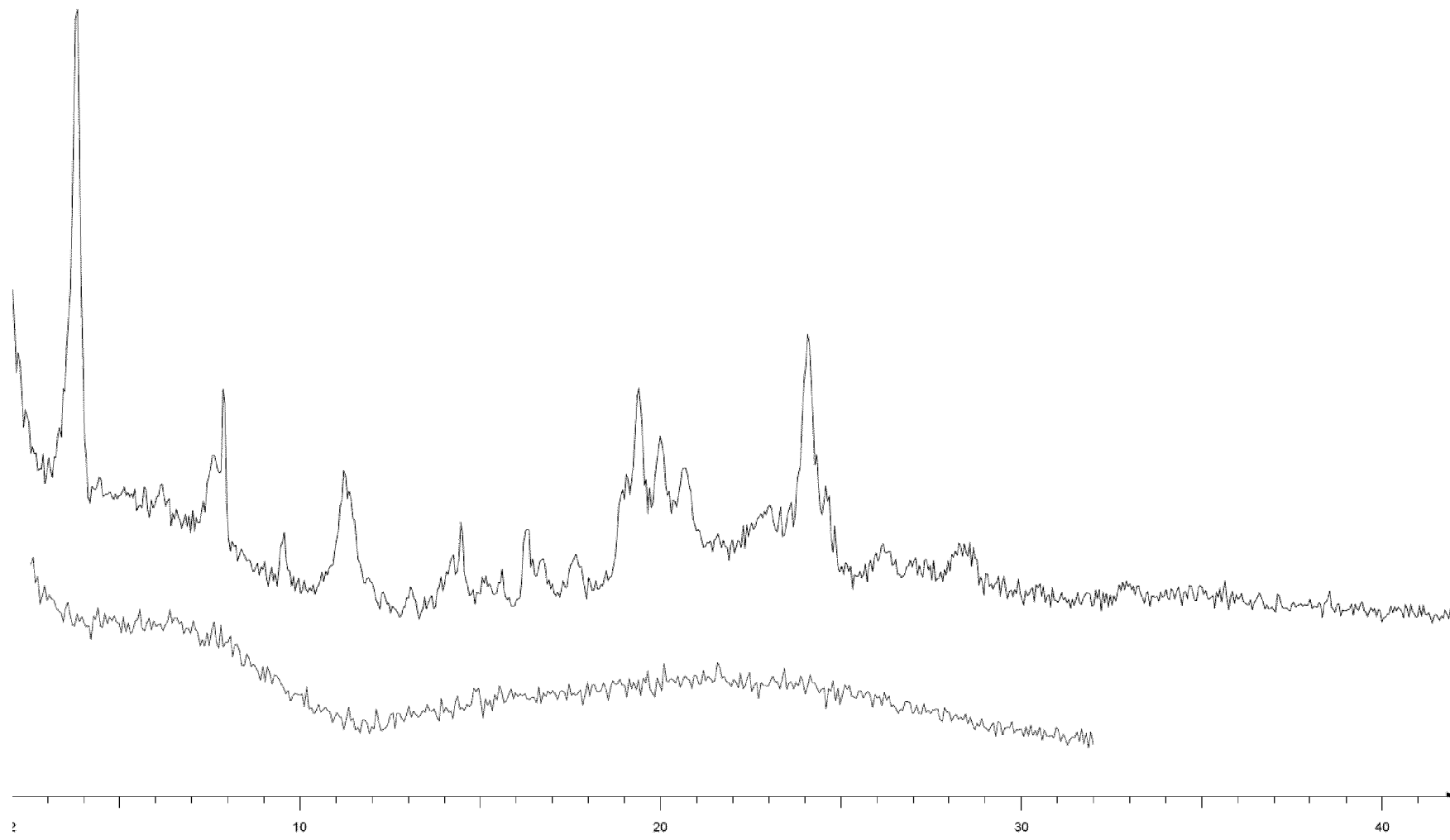


Фиг. 48В

# ZAP-1942-16-05\_Overlay

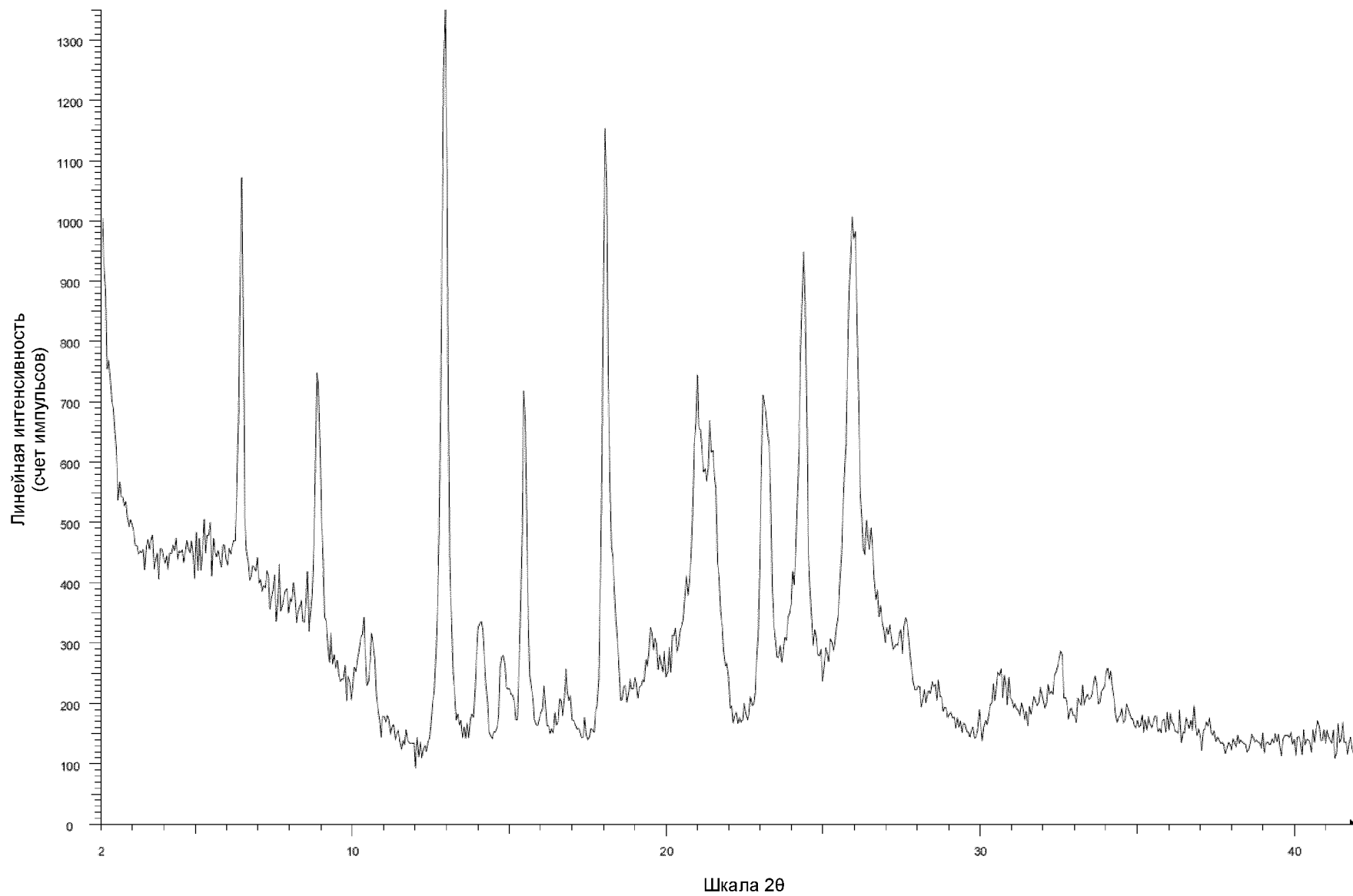


Фиг. 48С



File: ZAP-1942-16-05\_D8\_01.raw  
Y - 25.0 mm - File: ZAP-1942-16-05\_40\_75\_D8\_01.raw

Шкала 2θ

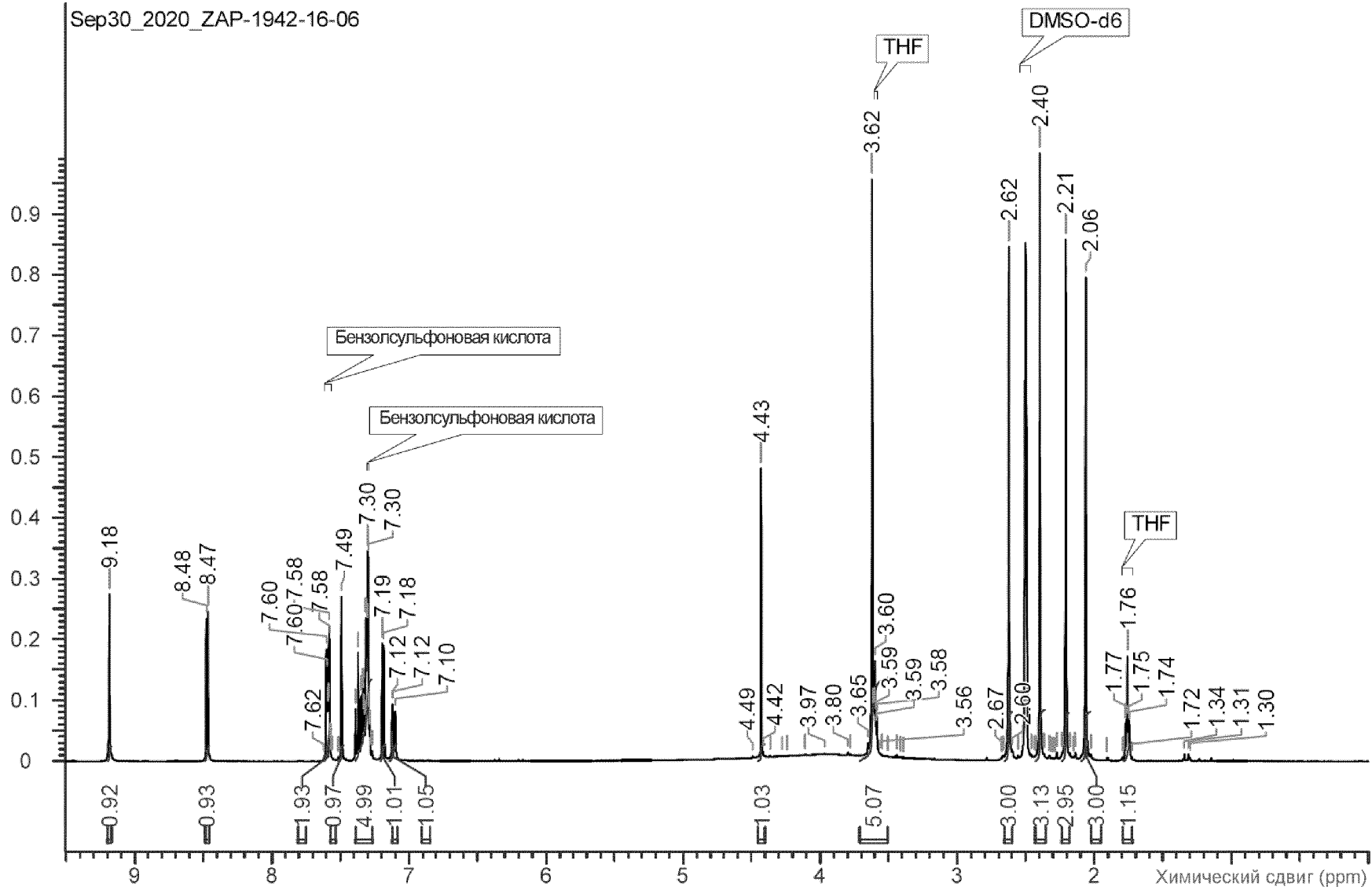


File: ZAP-1942-16-06\_D8\_01.raw

Фиг. 49А

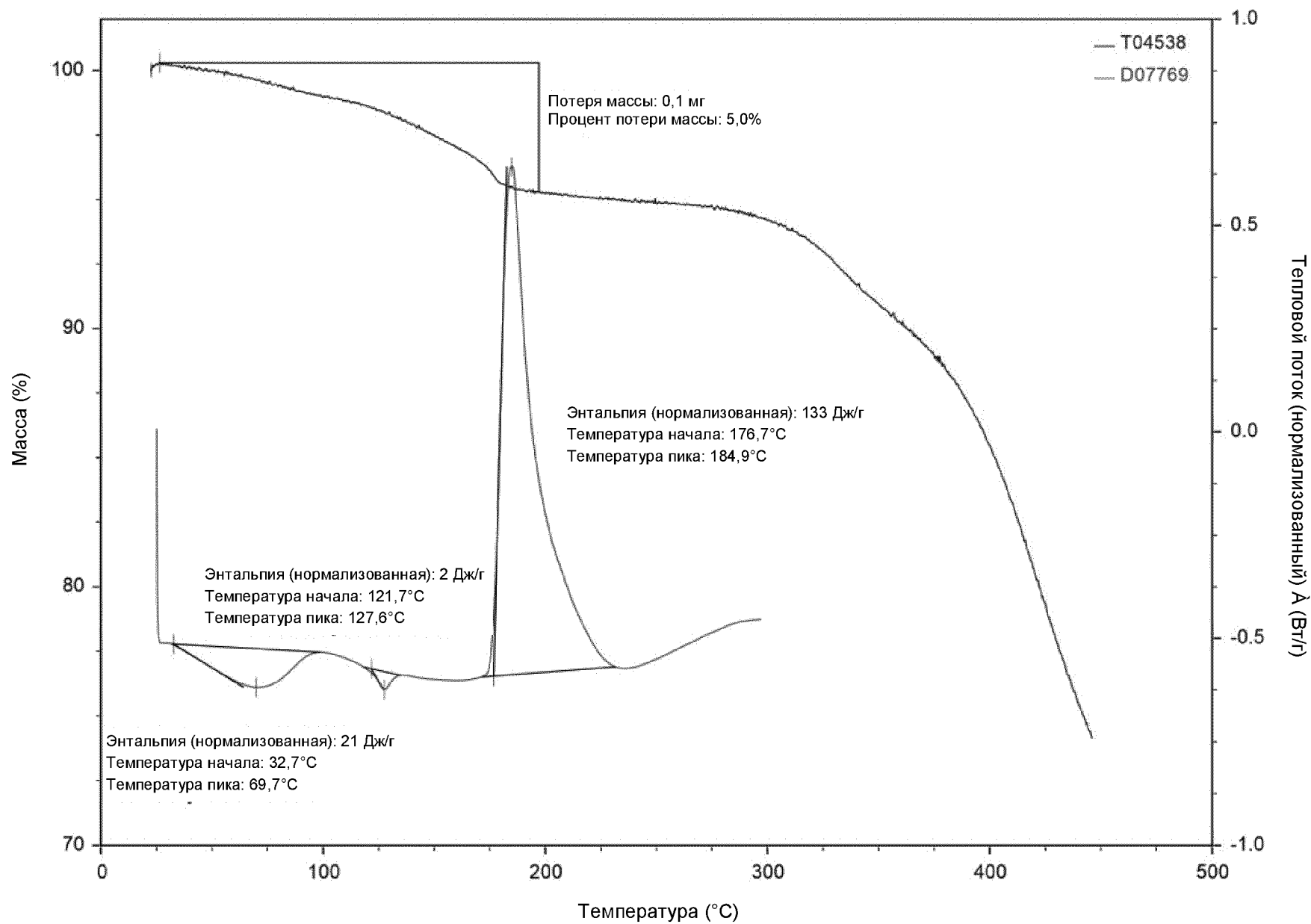
171/174

Sep30\_2020\_ZAP-1942-16-06

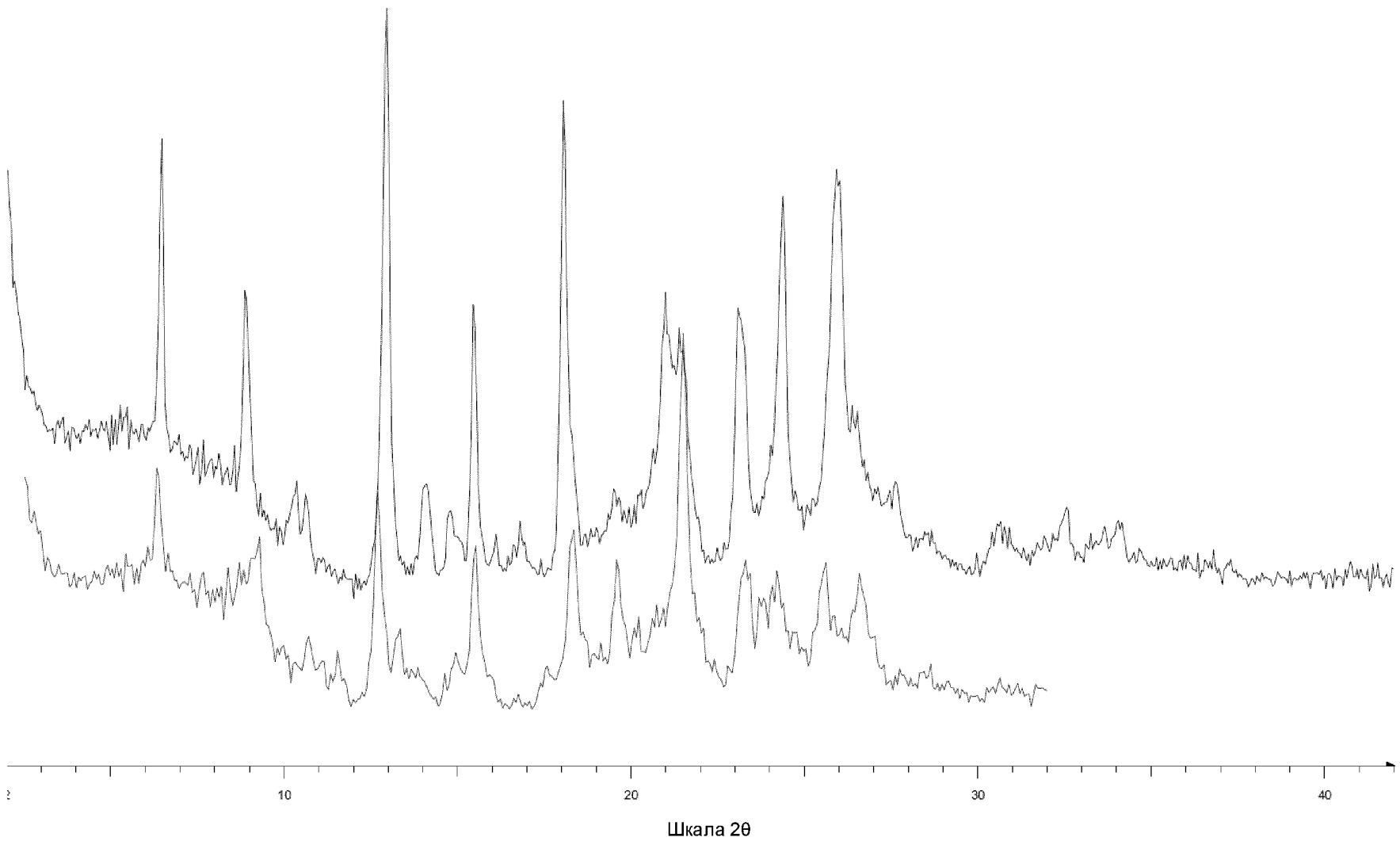


Фиг. 49В

# ZAP-1942-16-06\_Overlay



Фиг. 49С



Фиг. 49D

174/174