

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391487** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.04

(22) Дата подачи заявки
2021.11.17

(51) Int. Cl. *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ 4-(5-(4-ФТОРФЕНИЛ)-6-(ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРАН-4-ИЛ)-1,5-ДИГИДРОПИРРОЛО[2,3-f]ИНДАЗОЛ-7-ИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

(31) **63/114,742**

(32) **2020.11.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/072451**

(87) **WO 2022/109553 2022.05.27**

(88) **2022.06.30**

(71) Заявитель:

**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

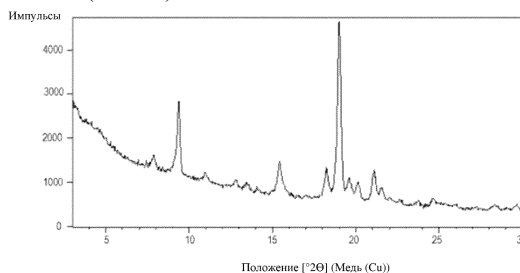
(72) Изобретатель:

**Ши И, Лай Мэй-Сиу, Медек Алес, Ху
Кань-Нянь, Сун Чжэнтянь, Торрико
Гусман Элиза А., Соколовски Кейтлин
Пейдж, Жиру Симон, Лю Сиин,
Оуверхофф Кирк Алан, Родэй Сегу,
Савант Рупа, Спосато Мариса (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Твердые формы 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1), способные к модулированию активности альфа-1-антитрипсина (ААТ), и способы лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТД) путем введения одной или более из таких форм, а также способы их применения и получения для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТД).



A1

202391487

202391487

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578213EA/023

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ 4-(5-(4-ФТОРФЕНИЛ)-6-(ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРАН-4-ИЛ)-1,5-ДИГИДРОПИРРОЛО[2,3-F]ИНДАЗОЛ-7-ИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/114742, поданной 17 ноября 2020 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[0002] В настоящем изобретении предусмотрены твердые формы 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1), которые способны модулировать активность альфа-1-антитрипсина (ААТ), и способы лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТD) путем введения одной или более таких форм.

[0003] ААТD представляет собой генетическое нарушение, характеризующееся низкими уровнями циркулирующего ААТ. Хотя средства для лечения ААТD существуют, в настоящее время отсутствуют средства, позволяющие его вылечить. ААТ продуцируется в основном в клетках печени и секретируется в кровь, но он также может производиться другими типами клеток, включая эпителиальные клетки легких и определенные типы лейкоцитов. ААТ ингибирует некоторые серин-протеазы, секретируемые воспалительными клетками (прежде всего, эластазу нейтрофилов [NE], протеиназу 3 и катепсин G), и таким образом защищает органы, такие как легкие, от индуцированного протеазой повреждения, особенно во время периодов воспаления.

[0004] Мутация, чаще всего ассоциированная с ААТD, предусматривает замещение лизина глутаминовой кислотой (E342K) в гене SERPINA1, который кодирует белок ААТ. Данная мутация, известная как Z-мутация или Z-аллель, приводит к неправильному сворачиванию транслированного белка, поэтому он не секретируется в кровоток и может полимеризоваться в продуцирующих его клетках. Следовательно, уровни циркулирующего ААТ у индивидуумов, гомозиготных по Z-аллелю (PiZZ), значительно снижены; только примерно 15% мутантных белков Z-ААТ сворачиваются правильно и секретируются клеткой. Дополнительным следствием Z-мутации является то, что секретированный Z-ААТ характеризуется сниженной активностью по сравнению с белком дикого типа, составляющей от 40% до 80% от нормальной активности антипротеазы (American thoracic society/European respiratory society, Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900; и Ogushi et al. J Clin Invest. 1987;80(5):1366-74).

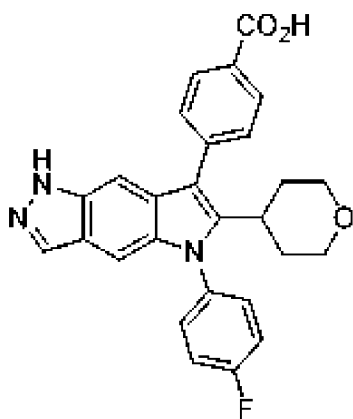
[0005] Накопление полимеризованного белка Z-ААТ в гепатоцитах приводит к приобретению функции цитотоксичности, что может привести к циррозу или раку печени позднее с течением жизни и к неонатальным заболеваниям печени у 12% пациентов. Данное накопление может самопроизвольно уменьшаться, но для небольшого количества детей может быть смертельно опасным. Дефицит циркулирующего ААТ приводит к нерегулируемой активности протеазы, что с течением времени разрушает ткань легких и вызывает эмфизему - форму хронической обструктивной болезни легких (COPD). Данное

последствие является тяжелым у индивидуумов с PiZZ и, как правило, проявляется в зрелом возрасте, что приводит к снижению качества жизни и сокращению продолжительности жизни (средняя продолжительность жизни 68 лет) (Tanash et al. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis.* 2016;11:1663-9). Последствие наиболее выражено у индивидуумов с PiZZ, которые курят, что приводит к еще большему сокращению продолжительности жизни (58 лет). (Piitulainen and Tanash, *COPD* 2015;12(1):36-41). Индивидуумы с PiZZ составляют преобладающее большинство среди индивидуумов с клинически значимым заболеванием легких, связанным с AATD. Соответственно, существует потребность в дополнительных и эффективных средствах лечения AATD.

[0006] Более умеренная форма AATD связана с генотипом SZ, при котором Z-аллель присутствует совместно с S-аллелем. S-аллель связан с немного сниженными уровнями циркулирующего AAT, но он не приводит к цитотоксичности в клетках печени. Результатом является клинически значимое заболевание легких, но не заболевание печени. (Fregonese and Stolk, *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 33:16). Как и в случае генотипа ZZ, дефицит циркулирующего AAT у субъектов с генотипом SZ приводит к нерегулируемой активности протеазы, которая с течением времени разрушает ткань легких и может привести к эмфиземе, в частности, у курильщиков.

[0007] Существующий в настоящее время стандарт лечения для индивидуумов с дефицитом AAT, у которых имеется выраженное заболевание легких или печени или у которых проявляются признаки его развития, представляет собой терапию с повышением уровня фермента или заместительную белковую терапию. Терапия с повышением уровня фермента предусматривает введение концентрата человеческого белка AAT, очищенного из объединенной плазмы крови донора, с целью повышения недостающего уровня AAT. Хотя, как было показано, инфузии белка из плазмы крови улучшают выживаемость или замедляют скорость прогрессирования эмфиземы, терапии с повышением уровня фермента часто недостаточно при сложных условиях, таких как, например, при инфекции легкого в активной форме. Подобным образом, хотя заместительная белковая терапия является перспективной для замедления прогрессирования заболевания, повышение уровня фермента не обеспечивает восстановление нормальной физиологической регуляции AAT у пациентов, и для нее было сложно продемонстрировать эффективность. Кроме того, при терапии с повышением уровня фермента требуются еженедельные посещения для лечения, и терапия с повышением уровня фермента не может использоваться при заболевании печени, причиной которого является мутация с приобретением функции Z-аллеля, приводящая к токсичности. Таким образом, существует сохраняющаяся потребность в новых и более эффективных средствах лечения AATD.

[0008] 4-(5-(4-Фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойная кислота или соединение 1 раскрыты в международной заявке на патент № PCT/US2020/032832 (включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), опубликованной как международная публикация № WO 2020/247160, в качестве сильного модулятора активности AAT для лечения AATD:



(соединение 1).

[0009] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой чистую форму С.

[0010] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой Na-соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму В в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму С в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму D в виде Na-соли.

[0011] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой Ca-соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде Ca-соли.

[0012] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой HCl-соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде HCl-соли.

[0013] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой сольват соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой сольват соединения 1 с DMSO. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде сольвата с DMSO.

[0014] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой сольват соединения 1 с EtOH. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде сольвата с EtOH.

[0015] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой соль или сокристалл соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой тартратную соль или сокристалл соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму В в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления

твердая форма соединения 1 представляет собой форму С в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму D в виде тартратной соли или сокристалла.

[0016] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой твердую дисперсию, содержащую твердую форму соединения 1 или его соль, или сольват, или сокристалл и полимерный носитель. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия представляет собой высушенную распылением дисперсию, содержащую твердую форму соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла и полимерный носитель. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит один или более полимеров. В некоторых вариантах осуществления один или более полимеров в твердой дисперсии выбраны из пирролидонов, видов целлюлозы, полоксамеров, сополимеров на основе полиметакрилата и триблочных сополимеров. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфное соединение 1, также содержит НРМСАС.

[0017] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения ААТD, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одной твердой формы соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одну твердую форму соединения 1.

[0018] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции в виде по меньшей мере одной твердой формы соединения 1, либо в виде отдельных композиций. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, является носителем ZZ-мутации. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, является носителем SZ-мутации.

[0019] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции в виде по меньшей мере одной твердой формы соединения 1, либо в виде отдельных композиций, где дополнительное активное средство представляет собой белок альфа-1-антитрипсин (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров.

[0020] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции в виде по меньшей мере одной твердой формы соединения 1, либо в виде отдельных композиций, где дополнительное активное средство представляет собой рекомбинантный ААТ.

Краткое описание графических материалов

[0021] На **фиг. 1А** показана XRPD-дифрактограмма чистой формы С соединения 1.

[0022] На **фиг. 1В** показан спектр твердофазного ¹⁹F ЯМР чистой формы С соединения 1.

- [0023] На **фиг. 1С** показана TGA-термограмма чистой формы С соединения 1.
- [0024] На **фиг. 1D** показана DSC-термограмма чистой формы С соединения 1.
- [0025] На **фиг. 2А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде Na-соли соединения 1.
- [0026] На **фиг. 2В** показана TGA-термограмма формы А в виде Na-соли соединения 1.
- [0027] На **фиг. 2С** показана DSC-термограмма формы А в виде Na-соли соединения 1.
- [0028] На **фиг. 3А** показана XRPD-дифрактограмма формы В в виде Na-соли соединения 1.
- [0029] На **фиг. 3В** показана TGA-термограмма формы В в виде Na-соли соединения 1.
- [0030] На **фиг. 3С** показана DSC-термограмма формы В в виде Na-соли соединения 1.
- [0031] На **фиг. 4А** показана XRPD-дифрактограмма формы С в виде Na-соли соединения 1.
- [0032] На **фиг. 4В** показан спектр твердофазного ^{13}C ЯМР формы С в виде Na-соли соединения 1.
- [0033] На **фиг. 4С** показан спектр твердофазного ^{23}Na ЯМР формы С в виде Na-соли соединения 1.
- [0034] На **фиг. 4D** показана TGA-термограмма формы С в виде Na-соли соединения 1.
- [0035] На **фиг. 4E** показана DSC-термограмма формы С в виде Na-соли соединения 1.
- [0036] На **фиг. 5А** показана XRPD-дифрактограмма формы D в виде Na-соли соединения 1.
- [0037] На **фиг. 5В** показан спектр твердофазного ^{13}C ЯМР формы D в виде Na-соли соединения 1.
- [0038] На **фиг. 5С** показан спектр твердофазного ^{23}Na ЯМР формы D в виде Na-соли соединения 1.
- [0039] На **фиг. 6А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде Ca-соли соединения 1.
- [0040] На **фиг. 6В** показана TGA-термограмма формы А в виде Ca-соли соединения 1.
- [0041] На **фиг. 6С** показана DSC-термограмма формы А в виде Ca-соли соединения 1.
- [0042] На **фиг. 7А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде HCl-соли соединения 1.
- [0043] На **фиг. 7В** показана TGA-термограмма формы А в виде HCl-соли соединения 1.

[0044] На **фиг. 7С** показана DSC-термограмма формы А в виде HCl-соли соединения 1.

[0045] На **фиг. 8А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO.

[0046] На **фиг. 8В** показана TGA-термограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO.

[0047] На **фиг. 8С** показана DSC-термограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO.

[0048] На **фиг. 9А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

[0049] На **фиг. 9В** показан спектр твердофазного ^{13}C ЯМР формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

[0050] На **фиг. 9С** показана TGA-термограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

[0051] На **фиг. 9D** показана DSC-термограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

[0052] На **фиг. 10А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0053] На **фиг. 10В** показана TGA-термограмма формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0054] На **фиг. 10С** показана DSC-термограмма формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0055] На **фиг. 11А** показана XRPD-дифрактограмма формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0056] На **фиг. 11В** показана TGA-термограмма формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0057] На **фиг. 11С** показана DSC-термограмма формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0058] На **фиг. 12А** показана XRPD-дифрактограмма формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0059] На **фиг. 12В** показана TGA-термограмма формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0060] На **фиг. 12С** показана DSC-термограмма формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[0061] На **фиг. 13** показана XRPD-дифрактограмма формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

Подробное описание

1. I. Определения

[0062] Термин «ААТ», используемый в данном документе, означает альфа-1-антитрипсин или его мутацию, в том числе без ограничения мутации гена ААТ, такие как

Z-мутации. Используемый в данном документе термин «Z-ААТ» означает мутантные формы ААТ, которые характеризуются Z-мутацией.

[0063] Используемый в данном документе термин «мутации» может означать мутации в гене SERPINA1 (гене, кодирующем ААТ) или влияние изменений в последовательности гена на белок ААТ. «Мутация гена SERPINA1» означает мутацию в гене SERPINA1, и «мутация белка ААТ» означает мутацию, которая приводит к изменению в аминокислотной последовательности белка ААТ. В целом генетические дефект, или мутация, или замена нуклеотидов в гене приводят к мутации в белке ААТ, транслированном с этого гена.

[0064] При использовании в данном документе пациент, который является «гомозиготным» по определенной генной мутации, характеризуется наличием одинаковой мутации в каждом аллеле.

[0065] При использовании в данном документе пациент, который характеризуется генотипом PiZZ, представляет собой пациента, который является гомозиготным по Z-мутации в белке ААТ.

[0066] Термин «ААТД», используемый в данном документе, означает дефицит альфа-1-антитрипсина, который является генетическим нарушением, характеризующимся низкими уровнями циркулирующего ААТ.

[0067] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

[0068] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используют взаимозаменяемо в данном документе, и они означают такое количество соединения, которое обеспечивает желательный эффект, для которого его вводят (*например*, облегчение ААТД или симптома ААТД, уменьшение тяжести ААТД или симптома ААТД и/или снижение скорости появления или частоты возникновения ААТД или симптома ААТД). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет устанавливаться специалистом в данной области техники с применением известных методик (см., *например*, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

[0069] Используемый в данном документе термин «лечение» и его однокоренные производные означают облегчение ААТД или его симптомов у субъекта, задержку появления ААТД или его симптомов у субъекта или уменьшение тяжести ААТД или его симптомов у субъекта. «Лечение» и его однокоренные производные, используемые в данном документе, включают без ограничения следующее: улучшенную функцию печени и/или селезенки, сниженную степень проявления желтухи, улучшенную функцию легких, сниженную степень проявления заболеваний легких и/или легочных обострений (*например*, эмфиземы), сниженную степень проявления заболевания кожи (*например*, некротического целлюлита), ускоренное развитие у детей, улучшенный аппетит и пониженную степень проявления усталости. Облегчения или уменьшения тяжести любого

из таких симптомов могут быть легко оценены в соответствии со способами и методиками, известными из уровня техники или разработанными позднее.

[0070] Термины «приблизительно» и «примерно» при использовании в отношении доз, количеств или процента по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы включают значение указанных дозы, количества или процента по весу или диапазон доз, количеств или процентов по весу, которые устанавливаются специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного эффекту, получаемому при указанных дозе, количестве или проценте по весу. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» относится к отклонению от установленного численного значения на не более 10%, не более 5% или не более 2%. Таким образом, *например*, в некоторых вариантах осуществления «приблизительно 10» означает 10 ± 1 , $10 \pm 0,5$ или $10 \pm 0,2$.

[0071] Любые одну или более из твердых форм соединения 1 можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки для лечения ААТД. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну твердую форму соединения 1 вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну твердую форму соединения 1 вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну твердую форму соединения 1 вводят три раза в сутки.

[0072] В некоторых вариантах осуществления от 10 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 500 мг, от 200 мг до 600 мг, от 200 мг до 800 мг, от 400 мг до 2,000 мг, от 400 мг до 2500 мг или от 400 мг до 600 мг соединения, представляющего собой твердую форму соединения 1, вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

[0073] Любые одну или более из твердых форм соединения 1 можно вводить в сочетании с терапией с повышением уровня фермента ААТ или заместительной ферментной терапией для ААТ для лечения ААТД.

[0074] Используемая в данном документе «терапия с повышением уровня фермента ААТ» означает применение белка альфа-1-антитрипсина (ААТ) из плазмы крови здоровых людей-доноров для повышения (увеличения) уровней циркулирующего в крови альфа-1-антитрипсина. «Заместительная ферментная терапия для ААТ» означает введение рекомбинантного ААТ.

[0075] Используемый в данном документе термин «условия окружающей среды» означает комнатную температуру, условия открытого воздуха и условия неконтролируемой влажности.

[0076] Используемые в данном документе термины «кристаллическая форма» и «форма» взаимозаменяемо означают кристаллическую структуру (или полиморф) с определенной группировкой молекулярной упаковки в кристаллической решетке. Кристаллические формы могут быть идентифицированы и разграничены друг от друга с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, *например*, порошковой рентгеновской дифрактометрии (XRPD), рентгеновской дифрактометрии

монокристаллов, твердофазного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), динамической сорбции паров (DVS) и/или термогравиметрического анализа (TGA). Соответственно, используемые в данном документе термины «кристаллическая форма [X] соединения ([Y])» и «кристаллическая форма [C] [фармацевтически приемлемой] соли соединения ([Y])» означают уникальные кристаллические формы, которые могут быть идентифицированы и разграничены друг от друга с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, *например*, рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD), рентгеновской дифрактометрии монокристаллов, ssNMR, дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), динамической сорбции паров (DVS) и/или термогравиметрического анализа (TGA). В некоторых вариантах осуществления новые кристаллические формы характеризуются посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы с одним или более сигналами при одном или более указанных значениях угла два-тета ($^{\circ}2\theta$).

[0077] Используемый в данном документе термин «сольват» означает кристаллическую форму, содержащую одну или более молекул соединения по настоящему изобретению и включенные в кристаллическую решетку одну или более молекул растворителя или растворителей в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Если растворитель представляет собой воду, то сольват называют «гидратом».

[0078] Используемый в данном документе термин «сокристалл» представляет кристаллический материал, состоящий из двух или более разных молекул, как правило, соединения и сокристаллообразователей (или сообразователей), находящихся в одной и той же кристаллической решетке. Компоненты сокристалла находятся в нейтральном состоянии и взаимодействуют неионогенным путем.

[0079] Применяемый в данном документе термин «ssNMR» относится к аналитическому способу определения характеристик, представляющему собой твердофазный ядерный магнитный резонанс. Спектры ssNMR можно регистрировать в условиях окружающей среды по любому магнитноактивному изотопу, присутствующему в образце. Типичные примеры активных изотопов для низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов включают ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N , ^{14}N , ^{35}Cl , ^{11}B , ^7Li , ^{17}O , ^{23}Na , ^{79}Br и ^{195}Pt .

[0080] Используемый в данном документе термин «XRPD» означает аналитический способ определения характеристик с помощью рентгеновской порошковой дифракции. XRPD-дифрактограммы можно записывать при условиях окружающей среды в геометрии на пропускание или отражение с применением дифрактометра.

[0081] Используемые в данном документе термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «рентгеновская порошковая дифракционная картина» и «XRPD-дифрактограмма» взаимозаменяемо означают экспериментально полученные дифрактограммы, на которые нанесены положения сигналов (по оси абсцисс) в

зависимости от значений интенсивности сигналов (по оси ординат). Что касается аморфного материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более широких сигналов; и что касается кристаллического материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых идентифицируется по его угловому значению, измеренному в градусах угла 2θ ($^{\circ}2\theta$), показанному по оси абсцисс рентгеновской порошковой дифрактограммы, которое может быть выражено как «сигнал при ... градусах угла два-тета», «сигнал при значении(значениях) ... угла два-тета» и/или «сигнал при по меньшей мере ... значении(значениях) угла два-тета, выбранном(выбранных) из ...».

[0082] «Сигнал» или «пик», используемые в данном документе, означают точку на XRPD-дифрактограмме, где интенсивность, измеренная в импульсах, установлена при локальном максимуме. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что один или более сигналов (или пиков) на XRPD-дифрактограмме могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным глазом. И действительно, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что некоторые принятые в данной области техники способы позволяют определить и являются подходящими для определения того, встречается ли сигнал на дифрактограмме, как, например, уточнение по Ритвельду.

[0083] Используемые в данном документе «сигнал при ... градусах угла два-тета», «сигнал при значении [] угла два-тета» и/или «сигнал при по меньшей мере ... значении(значениях) угла два-тета, выбранном(выбранных) из ...» означают положения отражения рентгеновского излучения, измеренные и наблюдаемые при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ($^{\circ}2\theta$).

[0084] Сходимость угловых значений находится в диапазоне $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, т. е. угловое значение может быть на уровне приведенного углового значения $+0,2$ градуса угла два-тета, углового значения $-0,2$ градуса угла два-тета или любого значения между этими двумя конечными точками (угловое значение $+0,2$ градуса угла два-тета и угловое значение $-0,2$ градуса угла два-тета).

[0085] Термины «значения интенсивности сигнала» и «значения интенсивности пика» взаимозаменяемо означают относительные значения интенсивности сигнала в пределах данной рентгеновской порошковой дифрактограммы. Факторы, которые могут влиять на относительные значения интенсивности сигнала или пика, включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (*например*, кристаллические частицы распределены не произвольным образом).

[0086] Термин «рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ... значениях угла два-тета», используемый в данном документе, означает XRPD-дифрактограмму, которая предусматривает положения отражения рентгеновского излучения, измеренные и наблюдаемые при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ($^{\circ}2\theta$).

[0087] Используемый в данном документе термин «аморфный» означает твердый материал, характеризующийся отсутствием дальнего порядка в положении своих молекул. Аморфные твердые вещества представляют собой в целом переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что отсутствует четко определенная схема расположения, *например* молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок.

[0088] *Например*, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого(четких) характерного(характерных) сигнала(сигналов) на своей рентгеновской порошковой дифрактограмме (*т. е.* не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Взамен этого, на его дифрактограмме появляются один или более широких пиков (*например*, атомы галогена). Широкие пики являются характерным отличием аморфного твердого вещества. См., *например*, US 2004/0006237 для сравнения дифрактограмм аморфного материала и кристаллического материала. Кроме того, значения ширины сигналов в спектрах ^{13}C ЯМР, ^{19}F ЯМР и ^{23}Na ЯМР аморфного материала являются, как правило, значительно больше, нежели значения ширины в спектрах ^{13}C ЯМР, ^{19}F ЯМР и ^{23}Na ЯМР кристаллического материала.

[0089] Используемая в данном документе рентгеновская порошковая дифрактограмма является «по сути подобной дифрактограмме на [конкретной] фиг.», когда по меньшей мере 90%, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов на двух дифрактограммах перекрываются. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация значений интенсивности и/или положения сигналов на XRPD-дифрактограммах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что максимальные значения сигнала на XRPD-дифрактограммах (в градусах угла два-тета ($^{\circ}2\theta$), упоминаемых в данном документе) в общем означают, что заявленное значение $\pm 0,2$ градуса 2θ от заявленного значения является принятой в данной области техники вариацией.

[0090] Используемый в данном документе спектр ssNMR является «по сути подобным таковому на [конкретной] фиг.», когда по меньшей мере 90%, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов на двух спектрах перекрываются. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация значений интенсивности и/или положения сигналов на спектрах ssNMR, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалисты средней квалификации в данной области техники поймут, что максимальные значения сигнала на спектрах ssNMR (в ppm), упоминаемые в данном документе, в целом означают, что заявленное значение $\pm 0,2$ ppm от заявленного значения является принятой в данной области техники вариацией.

[0091] Используемая в данном документе кристаллическая форма является «по сути чистой», если на ее долю приходится количество по весу, равное 90% или больше от суммарного количества всех твердых форм в образце, что определяется с помощью способа в соответствии с уровнем техники, такого как количественная XRPD. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является «по сути чистой», если на ее долю приходится количество по весу, равное 95% или больше от суммарного количества всех твердых форм в образце. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является «по сути чистой», если на ее долю приходится количество по весу, равное 99% или больше от суммарного количества всех твердых форм в образце.

[0092] Используемую в данном документе фразу «по сути аморфное соединение 1» применяют взаимозаменяемо с фразами «аморфное соединение 1» и «аморфное соединение 1, по сути не содержащее кристаллического соединения 1». В некоторых вариантах осуществления по сути аморфное соединение 1 содержит менее приблизительно 30% кристаллического соединения 1, например, менее приблизительно 30% кристаллического соединения 1, *например*, менее приблизительно 25% кристаллического соединения 1, менее приблизительно 20% кристаллического соединения 1, менее приблизительно 15% кристаллического соединения 1, менее приблизительно 10% кристаллического соединения 1, менее приблизительно 5% кристаллического соединения 1, менее приблизительно 2% кристаллического соединения 1.

[0093] Используемый в данном документе термин «DSC» означает способ анализа с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0094] Используемый в данном документе термин «TGA» означает способ анализа с помощью термического гравиметрического (или термогравиметрического) анализа.

[0095] Используемый в данном документе термин «дисперсия» означает дисперсную систему, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено в виде дискретных элементов во втором веществе (непрерывной фазе или среде-носителе). Размер дисперсной фазы может существенно варьироваться (*например*, коллоидные частицы размером от нанометров до нескольких микрон). Обычно дисперсные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии как дисперсная, так и непрерывная фаза являются твердыми веществами. В вариантах фармацевтического применения твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза) или, в качестве альтернативы, аморфное лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах осуществления аморфная твердая дисперсия включает полимер, составляющий дисперсную фазу, и лекарственное средство, составляющее непрерывную фазу. В некоторых вариантах осуществления дисперсия включает аморфное соединение 1 или по сути аморфное соединение 1.

[0096] Термин «твердая аморфная дисперсия», как правило, относится к твердой дисперсии из двух или более компонентов, обычно лекарственного средства и полимера, но возможно содержащей другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества

или другие фармацевтические вспомогательные вещества, где соединение 1 является аморфным или по сути аморфным (*например*, по сути не содержит кристаллического соединения 1), и при этом физическая стабильность, и/или растворение, и/или растворимость аморфного лекарственного средства усилена другими компонентами.

[0097] Термин «таутомер», используемый в данном документе, означает один из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяются путем миграции атома, *например* атома водорода, или группы в пределах молекулы.

[0098] Используемое в данном документе «дейтерированное производное» означает соединение с такой же химической структурой, что и эталонное соединение, но с одним или более атомами водорода, замененными атомом дейтерия («D» или «²H»). Будет понятно, что в синтезированном соединении происходит некоторая вариация природного изотопного избытка в зависимости от источника химических материалов, применяемых в синтезе. Концентрация распространенных в природе стабильных изотопов водорода, несмотря на данную вариацию, является незначительной и несущественной по сравнению с уровнем стабильного изотопного замещения дейтерированных производных, описанных в данном документе. Таким образом, если не указано иное, когда делают ссылку на «дейтерированное производное» соединения по настоящему изобретению, то по меньшей мере один атом водорода заменен дейтерием в количестве, значительно превышающем его природную изотопную распространенность (которая, как правило, составляет приблизительно 0,015%). В некоторых вариантах осуществления дейтерированные производные по настоящему изобретению характеризуются коэффициентом изотопного обогащения для каждого атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение атомов дейтерия составляет 52,5% в положении каждого обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение атомов дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (введение атомов дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (введение атомов дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (введение атомов дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (введение атомов дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (введение атомов дейтерия составляет 97%) или по меньшей мере 6600 (введение атомов дейтерия составляет 99%).

[0099] «Выбран из» и «выбранный из» применяют взаимозаменяемо в данном документе.

II. Твердые формы соединения 1

[00100] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой аморфное твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой чистую форму С соединения 1.

[00101] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая

форма соединения 1 представляет собой Na-соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму В в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму С в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму D в виде Na-соли.

[00102] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой Ca-соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде Ca-соли.

[00103] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой HCl-соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде HCl-соли.

[00104] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой сольват соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой сольват соединения 1 с DMSO. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде сольвата с DMSO.

[00105] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой сольват соединения 1 с EtOH. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде сольвата с EtOH.

[00106] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой соль или сокристалл соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой тартратную соль или сокристалл соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму А в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму В в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму С в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой форму D в виде тартратной соли или сокристалла.

[00107] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой твердую дисперсию, содержащую твердую форму соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия представляет собой высушенную распылением дисперсию, содержащую твердую форму соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит один или более полимеров. В некоторых вариантах осуществления один или более полимеров в твердой дисперсии выбран/выбраны из пирролидонов, видов целлюлозы, полоксамеров, сополимеров на основе полиметакрилата и триблочных сополимеров. В некоторых вариантах

осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфное соединение 1, также содержит НРМСАС.

[00108] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 представляет собой смесь любых двух или более из вышеуказанных.

1. Чистая форма С соединения 1

[00109] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее чистую кристаллическую форму С. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% формы С в виде чистого кристаллического соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00110] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения $\text{Cu K}\alpha$. На **фиг. 1А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма чистой формы С соединения 1 при комнатной температуре.

[00111] В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1

характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и сигналом при одном или более значениях из $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и сигналами при двух или более значениях из $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами, выбранными из $18,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00112] В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 1А**.

[00113] В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется пиком ^{19}F ssNMR при $-107,5 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется спектром ^{19}F ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 1В**. В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 1С**. В некоторых вариантах осуществления чистая форма С соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 1D**.

[00114] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая чистую форму С соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит чистую форму С по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция состоит главным образом из чистой формы С соединения 1.

[00115] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения чистой формы С соединения 1. В некоторых вариантах осуществления чистую форму С соединения 1 получают следующим образом:

- (а) приведение в контакт соединения 1 с органическим растворителем (*например*, DMSO) с образованием первой реакционной смеси;
- (б) нагревание и перемешивание первой реакционной смеси и
- (с) выделение твердой части, образованной на стадии (б), и нагревание твердой части в инертной среде с получением чистой формы С соединения 1.

2. Форма А в виде Na-соли соединения 1

[00116] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму А в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы А в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00117] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения $\text{Cu K}\alpha$. На **фиг. 2А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде Na-соли соединения 1 при комнатной температуре.

[00118] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере одном значении из $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами

при по меньшей мере одном значении из $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и по меньшей мере одном значении из $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и по меньшей мере одном значении из $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами, выбранными из $16,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 2А**.

[00119] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 2В**. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Na-соли соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 2С**.

[00120] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая форму А в виде Na-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму А в виде Na-соли по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы А в виде Na-соли соединения 1.

[00121] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы А в виде Na-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму А в виде Na-соли соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с NaOH в присутствии ацетона с образованием второй реакционной смеси и

(b) выделения твердой части, полученной на стадии (а), и высушивания твердой части с получением формы А в виде Na-соли соединения 1.

[00122] В некоторых вариантах осуществления форма А соединения 1 получена с применением способа, описанного в международной заявке на патент № PCT/US2020/032832. В некоторых вариантах осуществления композиция состоит главным образом из формы А в виде Na-соли соединения 1. Форму А соединения 1 получают с применением способа, включающего стадии:

(i) приведения в контакт метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-

пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоата с первым органическим растворителем и первым основанием с образованием первой реакционной смеси;

(ii) добавления воды и первой кислоты к первой реакционной смеси;

(iii) выделения органической части, образованной на стадии (ii), добавления спирта и необязательно добавления воды к органической части и концентрирования смеси путем перегонки; и

(iv) выделения соединения 1 из смеси, образованной на стадии (iii), и высушивания материала с удалением всей содержащейся воды с получением формы А соединения 1.

3. Форма В в виде Na-соли соединения 1

[00123] В некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму В в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы В в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00124] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой

дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения $\text{Cu K}\alpha$. На **фиг. 3А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В в виде Na-соли соединения 1 при комнатной температуре.

[00125] В некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 3А**.

[00126] В некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 3В**. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде Na-соли соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 3С**.

[00127] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая форму В в виде Na-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму В в виде Na-соли по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы В в виде Na-соли соединения 1.

[00128] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения формы В в виде Na-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму В в виде Na-соли соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с NaOH в присутствии этилацетата с образованием второй реакционной смеси и

(б) выделения твердой части, образованной на стадии (а), и высушивания твердой части с получением формы В в виде Na-соли соединения 1.

4. Форма С в виде Na-соли соединения 1

[00129] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму С в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое

вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы С в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00130] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения $\text{Cu K}\alpha$. На **фиг. 4А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С в виде Na-соли соединения 1 при комнатной температуре.

[00131] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами, выбранными из $10,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00132] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 4А**.

[00133] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значений из $138,1 \pm 0,2$ ppm, $121,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $36,7 \pm 0,2$ ppm и $32,1 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{13}C ssNMR при двух, трех или четырех значениях из $138,1 \pm 0,2$ ppm, $121,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $36,7 \pm 0,2$ ppm и $32,1 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{13}C ssNMR при $138,1 \pm 0,2$ ppm, $121,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $36,7 \pm 0,2$ ppm и $32,1 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется (а) пиком ^{13}C ssNMR при $138,1 \pm 0,2$ ppm, $121,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $36,7 \pm 0,2$ ppm и $32,1 \pm 0,2$ ppm и (б) пиком ^{13}C ssNMR при одном, двух, трех, четырех или более значений из $173,7 \pm 0,2$ ppm, $172,3 \pm 0,2$ ppm, $145,0 \pm 0,2$ ppm, $144,5 \pm 0,2$ ppm, $103,4 \pm 0,2$ ppm, $99,6 \pm 0,2$ ppm, $72,4 \pm 0,2$ ppm, $70,9 \pm 0,2$ ppm, $70,2 \pm 0,2$ ppm, $68,5 \pm 0,2$ ppm, $61,6 \pm 0,2$ ppm, $60,3 \pm 0,2$ ppm и $31,3 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 4В**.

[00134] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{23}Na ssNMR при $-11,2 \pm 0,2$ ppm и/или $-14,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется спектром ^{23}Na ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 4С**.

[00135] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 4D**. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде Na-соли соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 4E**.

[00136] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая форму С в виде Na-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму С в виде Na-соли по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы С в виде Na-соли соединения 1.

[00137] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы С в виде Na-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму С в виде Na-соли соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с NaOH в присутствии полиэтиленгликоля (*например*, водного раствора токоферола полиэтиленгликоля или TPGS) с образованием второй реакционной смеси и

(б) выделения твердой части, образованной на стадии (а), с получением формы С в виде Na-соли соединения 1.

5. Форма D в виде Na-соли соединения 1

[00138] В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму D в виде Na-соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы D в виде Na-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00139] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K α . На **фиг. 5A** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы D в виде Na-соли соединения 1 при комнатной температуре.

[00140] В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-

тета и $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и при по меньшей мере одном значении из $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $13,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $28,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $30,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00141] В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 5A**.

[00142] В некоторых вариантах осуществления форма C в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значениях из $175,8 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm, $134,0 \pm 0,2$ ppm, $119,3 \pm 0,2$ ppm, $97,9 \pm 0,2$ ppm, $67,7 \pm 0,2$ ppm и $37,2 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма C в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{13}C ssNMR при двух, трех, четырех или более значениях из $175,8 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm, $134,0 \pm 0,2$ ppm, $119,3 \pm 0,2$ ppm, $97,9 \pm 0,2$ ppm, $67,7 \pm 0,2$ ppm и $37,2 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма C в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{13}C ssNMR при $175,8 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm, $134,0 \pm 0,2$ ppm, $119,3 \pm 0,2$ ppm, $97,9 \pm 0,2$ ppm, $67,7 \pm 0,2$ ppm и $37,2 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 5B**.

[00143] В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{23}Na ssNMR при одном или больше значениях из $5,3 \pm 0,2$ ppm, $2,1 \pm 0,2$ ppm, $-5,0 \pm 0,2$ ppm и $-6,3 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{23}Na ssNMR при двух или больше значениях из $5,3 \pm 0,2$ ppm, $2,1 \pm 0,2$ ppm, $-5,0 \pm 0,2$ ppm и $-6,3 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется пиком ^{23}Na ssNMR при $5,3 \pm 0,2$ ppm, $2,1 \pm 0,2$ ppm, $-5,0 \pm 0,2$ ppm и $-6,3 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде Na-соли соединения 1 характеризуется спектром ^{23}Na ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 5C**.

[00144] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая форму D в виде Na-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму D в виде Na-соли по сути чистого

кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы D в виде Na-соли соединения 1.

[00145] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы D в виде Na-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму D в виде Na-соли соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы A соединения 1 с NaOH при 4-10°C (*например*, 5°C) с образованием второй реакционной смеси и

(b) выделения твердой части, образованной на стадии (а), с получением формы D в виде Na-соли соединения 1.

6. Форма A в виде Ca-соли соединения 1

[00146] В некоторых вариантах осуществления форма A в виде Ca-соли соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму A в виде Ca-соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы A в виде Ca-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00147] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма A в виде Ca-соли соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма A в виде Ca-соли соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма A в

виде Са-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения $\text{Cu K}\alpha$. На **фиг. 6А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде Са-соли соединения 1 при комнатной температуре.

[00148] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Са-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $17,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и при по меньшей мере одном значении из $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Са-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $17,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Са-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $17,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $5,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $24,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00149] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Са-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 6А**.

[00150] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Са-соли соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 6В**. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Са-соли соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 6С**.

[00151] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая форму А в виде Са-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму А в виде Са-соли по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы А в виде Са-соли соединения 1.

[00152] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы А в виде Са-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде Са-соли соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с $\text{Ca}(\text{OH})_2$ в присутствии второго органического растворителя (*например*, THF или смеси THF/вода) с образованием второй реакционной смеси и

(b) выделения твердой части, образованной на стадии (а), и высушивания твердой

части с получением формы А в виде Са-соли соединения 1.

7. Форма А в виде HCl-соли соединения 1

[00153] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму А в виде HCl-соли. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы А в виде HCl-соли соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00154] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K α . На **фиг. 7А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде HCl-соли соединения 1 при комнатной температуре.

[00155] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом

при одном или более значениях из $8,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $8,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00156] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 7А**.

[00157] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 7В**. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде HCl-соли соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 7С**.

[00158] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая форму А в виде HCl-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму А в виде HCl-соли по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы А в виде HCl-соли соединения 1.

[00159] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы А в виде HCl-соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму А в виде HCl-соли соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с HCl в присутствии второго органического растворителя (*например*, ацетонитрила) посредством суспендирования с образованием второй реакционной смеси и

(b) выделения твердой части, образованной на стадии (а), и высушивания твердой части с получением формы А в виде HCl-соли соединения 1.

8. Форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO

[00160] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму А в виде сольвата с DMSO. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99%

кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00161] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K α . На **фиг. 8А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO при комнатной температуре.

[00162] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $4,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета,

$11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 8А**.

[00163] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 8В**. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 8С**.

[00164] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает композицию, содержащую форму А в виде сольвата соединения 1 с DMSO. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму А в виде сольвата по сути чистого кристаллического соединения 1 с DMSO. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO.

[00165] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO. В некоторых вариантах осуществления форму А в виде сольвата соединения 1 с DMSO получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с DMSO с образованием второй реакционной смеси при $90-110^{\circ}\text{C}$ (*например*, 100°C) и

(b) выделения твердой части, образованной на стадии (а), и высушивания твердой части с получением формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO.

9. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH

[00166] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму А в виде сольвата с EtOH. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы А в

виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00167] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K α . На **фиг. 9А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH при комнатной температуре.

[00168] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $20,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $20,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $20,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $7,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $28,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $29,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $29,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00169] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 9А**.

[00170] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значениях из $126,6 \pm 0,2$ ppm, $111,5 \pm 0,2$ ppm, $57,9 \pm 0,2$ ppm, $34,4 \pm 0,2$ ppm, $27,9 \pm 0,2$ ppm и $19,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется пиком ^{13}C ssNMR при $126,6 \pm 0,2$ ppm, $111,5 \pm 0,2$ ppm, $57,9 \pm 0,2$ ppm, $34,4 \pm 0,2$ ppm, $27,9 \pm 0,2$ ppm и $19,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 9В**.

[00171] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 9С**. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 9D**.

[00172] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая форму А в виде сольвата соединения 1 с EtOH. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по сути чистую кристаллическую форму А в виде сольвата соединения 1 с EtOH. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

[00173] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH. В некоторых вариантах осуществления форму А в виде сольвата соединения 1 с EtOH получают посредством:

(а) растворения соединения 1 в органическом растворителе (*например*, THF или смеси THF/вода, такой как THF:H₂O (9:1), с образованием первой реакционной смеси при $55\text{-}65^\circ\text{C}$ (*например*, 60°C);

(b) добавления воды к реакционной смеси с осаждением первой твердой части;

(c) выделения первой твердой части и ресуспендирования первой твердой части в EtOH с образованием второй реакционной смеси и

(d) выделения второй твердой части из второй реакционной смеси и высушивания второй твердой части с получением формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

10. Форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

[00174] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму А в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых

вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00175] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения $\text{Cu K}\alpha$. **На фиг. 10А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 при комнатной температуре.

[00176] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $19,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00177] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли

или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 10А**.

[00178] В некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 10В**. В некоторых вариантах осуществления форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 10С**.

[00179] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая форму А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по сути чистую кристаллическую форму А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[00180] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с винной кислотой в присутствии второго основания (*например*, NaOH) и смеси THF/вода (*например*, 9:1 об./об.) с образованием реакционной смеси и

(b) выпаривания твердой части из реакционной смеси с получением формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

11. Форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

[00181] В некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму В в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество

содержит от 75% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00182] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения $\text{Cu K}\alpha$. На **фиг. 11А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 при комнатной температуре.

[00183] В некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $6,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $29,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00184] В некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли

или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 11А**.

[00185] В некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 11В**. В некоторых вариантах осуществления форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 11С**.

[00186] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает композицию, содержащую форму В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму В в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[00187] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с винной кислотой в присутствии второго основания (*например*, $\text{Ca}(\text{OH})_2$) и этилацетата с образованием реакционной смеси и

(b) выпаривания твердой части из реакционной смеси с получением формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

12. Форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

[00188] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму С в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество

содержит от 75% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00189] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения $\text{Cu K}\alpha$. На **фиг. 12А** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 при комнатной температуре.

[00190] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $12,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $12,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $27,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $29,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $29,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00191] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 12А**.

[00192] В некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется TGA-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 12В**. В некоторых вариантах осуществления форма С в виде тартратной

соли или сокристалла соединения 1 характеризуется DSC-термограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 12С**.

[00193] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает композицию, содержащую форму С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму С в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция по сути состоит из формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[00194] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 получают посредством:

(а) обеспечения реакции формы А соединения 1 с винной кислотой в присутствии $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и THF (*например*, смеси THF/вода 9:1, об.:об.) с образованием реакционной смеси и

(b) выпаривания твердой части из реакционной смеси с получением формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

13. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

[00195] В некоторых вариантах осуществления форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество, содержащее кристаллическую форму D в виде тартратной соли или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 30% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 40% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 50% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 60% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 70% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 75% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 80% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления

кристаллическое твердое вещество содержит от 85% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 90% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество содержит от 95% до 99% кристаллической формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в пересчете на общий вес твердого соединения 1.

[00196] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой по сути кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 представляет собой по сути чистое кристаллическое вещество. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, сгенерированной посредством анализа рентгеновской порошковой дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K α . На **фиг. 13** представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 при комнатной температуре.

[00197] В некоторых вариантах осуществления форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналами при $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя сигналами при значениях, выбранных из $12,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $27,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $28,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

[00198] В некоторых вариантах осуществления форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 13**.

[00199] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает композицию, содержащую форму D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму D в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистого кристаллического соединения 1. В некоторых вариантах

осуществления композиция по сути состоит из формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

[00200] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления форму D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 получают посредством:

(a) обеспечения реакции формы A соединения 1 с винной кислотой в присутствии $Mg(OH)_2$ и THF (*например*, смеси THF/вода 9:1, об.:об.) с образованием реакционной смеси и

(b) выпаривания твердой части из реакционной смеси с получением формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

III. Твердые дисперсии на основе соединения 1

[00201] В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает твердую дисперсию, содержащую по меньшей мере одну твердую форму соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла, включая любые одну или более твердых форм, описанных в данном документе и описанных в международной заявке на патент № PCT/US2020/032832, и полимерный носитель. Твердые дисперсии по настоящему изобретению получают путем растворения твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в системе растворителей, характеризующейся конкретными соотношениями по весу или объему или их диапазонами среди различных растворителей в системе. Не желая быть связанными теорией, авторы настоящего изобретения обнаружили, что соотношения растворителей, описанные в данном документе, приводят к улучшенной растворимости и стабильности лекарственного средства в дисперсии и/или более желательному пространству процесса распылительной сушки, что позволяет исследовать более широкий диапазон скоростей подачи (*например*, 15-45 кг/ч в сравнении с приблизительно 20-34 кг/ч). Преимуществом более широкого диапазона скоростей подачи во время процесса распылительной сушки является то, что он позволяет авторам настоящего изобретения определять, происходят ли какие-либо изменения различных свойств материалов SDD (*например*, размер частиц, плотность порошка, морфология поверхности, кристалличность) по мере увеличения масштабов процесса получения SDD.

[00202] В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию по настоящему изобретению получают путем растворения одной или более твердых форм соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла в системе растворителей, содержащей первый органический растворитель, второй органический растворитель и необязательно воду, при этом, если вода отсутствует в системе растворителей, объемное соотношение первого органического растворителя и второго органического растворителя составляет от приблизительно 55/45 об./об. до приблизительно 90/10 об./об. (*например*, приблизительно 55/45 об./об., приблизительно 60/40 об./об., приблизительно 65/35 об./об., приблизительно 70/30 об./об., приблизительно 75/25 об./об., приблизительно 80/20 об./об., приблизительно

85/15 об./об. или приблизительно 90/10 об./об.); и при этом, если вода присутствует в системе растворителей, весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет от приблизительно 55/35/10 вес/вес до приблизительно 80/10/10 (*например*, приблизительно 55/35/10, приблизительно 56/34/10, приблизительно 57/34/9, приблизительно 60/30/10, приблизительно 60/31/9, приблизительно 65/25/10, приблизительно 65/26/9, приблизительно 70/20/10, приблизительно 70/21/9, приблизительно 75/15/10, приблизительно 75/16/9, приблизительно 80/10/10 или приблизительно 80/11/9) или приблизительно 55/35/10 вес/вес и приблизительно 65/34,5/0,5 вес/вес; при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес, твердая дисперсия содержит более чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, если в системе растворителей отсутствует вода, объемное соотношение первого органического растворителя и второго органического растворителя составляет от приблизительно 60/40 об./об. до приблизительно 80/20 об./об. В некоторых вариантах осуществления, если в системе растворителей отсутствует вода, объемное соотношение первого органического растворителя и второго органического растворителя составляет приблизительно 60/40 об./об. или приблизительно 80/20 об./об.; а если в системе растворителей присутствует вода, весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 56,8/33,7/9,5 вес/вес или приблизительно 75/15/10 вес/вес; при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 56,8/33,7/9,5 вес/вес, твердая дисперсия содержит больше чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[00203] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия по настоящему изобретению содержит не менее чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла; и при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес или приблизительно 56,8/33,7/9,5 вес/вес, твердая дисперсия содержит больше чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия по настоящему изобретению содержит от не менее чем приблизительно 50% вес/вес до приблизительно 80% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла; и при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес или приблизительно 56,8/33,7/9,5 вес/вес, твердая дисперсия содержит больше чем 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия по настоящему изобретению содержит от не менее чем приблизительно 50%

вес/вес до приблизительно 80% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла; и при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес или приблизительно 56,8/33,7/9,5 вес/вес, твердая дисперсия содержит больше чем 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия по настоящему изобретению содержит приблизительно 50% вес/вес и приблизительно 80% вес/вес твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли; и при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес или приблизительно 56,8/33,7/9,5 вес/вес, твердая дисперсия содержит приблизительно 80% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла.

[00204] В некоторых вариантах осуществления первый органический растворитель в системе растворителей, применяемой для получения твердой дисперсии по настоящему изобретению, представляет собой полярный апротонный растворитель. Неограничивающими примерами подходящих первых органических растворителей являются дихлорметан (DCM), тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран (Me-THF), этилацетат (EtOAc), ацетон, ацетонитрил (MeCN) и диметилформамид (DMF). В некоторых вариантах осуществления первый органический растворитель выбран из DCM, THF и Me-THF. В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель в системе растворителей, применяемой для получения твердой дисперсии по настоящему изобретению, представляет собой спирт. Неограничивающими примерами подходящих первых органических растворителей являются метанол (MeOH), этанол (EtOH), *n*-бутанол, *трет*-бутанол, изопропиловый спирт (IPA) и 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления второй органический растворитель представляет собой MeOH или EtOH. Другие подходящие иллюстративные растворители являются такими, как описано в международной заявке на патент № WO 2011/119984, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00205] В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMCAS). В другом варианте осуществления полимер представляет собой поливинилпирролидон/винилацетат PVPVA. В другом варианте осуществления полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). Другие подходящие иллюстративные полимеры являются такими, как описано в международной заявке на патент № WO 2011/119984.

[00206] В некоторых вариантах осуществления полимер присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,1% по весу до приблизительно 10% по весу в пересчете на общий вес дисперсии (до высушивания или затвердевания). В другом варианте осуществления полимер присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,2% по весу до приблизительно 7,5% по весу в пересчете на общий вес

дисперсии (до высушивания или затвердевания). В другом варианте осуществления полимер присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,2% по весу до приблизительно 5,0% по весу в пересчете на общий вес дисперсии (до высушивания или затвердевания).

[00207] В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую дисперсию и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую высушенное распылением, чистое, по сути аморфное соединение 1 без полимера.

Способы получения твердых дисперсий на основе соединения 1

[00208] Если исходить из соединения 1 или соли, сольвата или сокристалла данного соединения, твердая дисперсия содержит твердую форму соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла. Соединение 1 или его соль, или сольват, или сокристалл могут быть получены посредством способов, в которых применяется ротационное выпаривание или высушивание распылением. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая твердую форму соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла, представляет собой высушенную распылением дисперсию.

[00209] В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию по настоящему изобретению получают путем растворения соединения 1, его соли, сольвата или сокристалла в подходящей системе растворителей и при их весовых или объемных соотношениях или их диапазонах, описанных выше, и ротационного выпаривания смеси растворителей с получением пены, что приводит к образованию аморфной формы. В некоторых вариантах осуществления применяют теплую водяную баню для ускорения выпаривания.

[00210] Твердые дисперсии также могут быть получены из любого из соединения 1 и солей, сольватов и сокристаллов соединения 1 с помощью способов, в которых применяется высушивание распылением. Высушивание распылением представляет собой процесс, посредством которого подаваемая жидкость подвергается превращению в высушенную форму в виде частиц. Необязательно может применяться вторичный способ высушивания, такой как высушивание в псевдооживленном слое или вакуумное высушивание, для уменьшения содержания остаточных растворителей до фармацевтически приемлемых уровней. Как правило, высушивание распылением включает приведение высокодиспергированной жидкой суспензии или раствора в контакт с достаточным объемом горячего воздуха с обеспечением выпаривания и высушивания капель жидкости. Препарат, подлежащий высушиванию распылением, может представлять собой любой раствор, крупнодисперсную суспензию, взвесь, коллоидную дисперсию или пасту, которые могут быть подвержены разбрызгиванию с применением

выбранного аппарата для высушивания распылением. В стандартной процедуре препарат распыляют в поток теплого фильтрованного воздуха, который способствует испарению растворителя и переносит высушенный продукт в коллектор (*например*, циклонный уловитель). Отработанный воздух затем откачивают вместе с растворителем или в качестве альтернативы отработанный воздух направляют в конденсатор для захвата и возможного повторного использования растворителя. Для проведения высушивания распылением можно применять коммерчески доступные типы аппаратов. Например, коммерческие распылительные сушилки изготавливаются Buchi Ltd. и Niro (*например*, линия PSD распылительных сушилок, изготовленных Niro) (см. US 2004/0105820; US 2003/0144257).

[00211] При высушивании распылением, как правило, используются значения нагрузки материала в твердой форме от приблизительно 3% до приблизительно 30% по весу (*т. е.* лекарственного средства и вспомогательных веществ), например, от приблизительно 4% до приблизительно 20% по весу, по меньшей мере приблизительно 10%. В целом верхний предел значений нагрузки твердых веществ определяется вязкостью (*например*, способностью к перекачке) полученного раствора и растворимостью компонентов в растворе. В целом от вязкости раствора может зависеть размер частиц в полученном порошкообразном продукте.

[00212] Методики и способы высушивания распылением можно найти в Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R.H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill book co. (1984) и Marshall «Atomization and Spray-Drying» 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). В целом высушивание распылением проводят при температуре на входе, составляющей от приблизительно 60°C до приблизительно 200°C, например, от приблизительно 95°C до приблизительно 185°C, от приблизительно 110°C до приблизительно 182°C, от приблизительно 96°C до приблизительно 180°C, *например*, приблизительно 145°C. Высушивание распылением в целом проводят при температуре на выходе, составляющей от приблизительно 30°C до приблизительно 90°C, например, от приблизительно 40°C до приблизительно 80°C, от приблизительно 45°C до приблизительно 80°C, *например*, приблизительно 75°C. Скорость потока при распылении составляет, как правило, от приблизительно 4 кг/ч до приблизительно 12 кг/ч, например, от приблизительно 4,3 кг/ч до приблизительно 10,5 кг/ч, *например*, приблизительно 6 кг/ч или приблизительно 10,5 кг/ч. Скорость потока при подаче составляет, как правило, от приблизительно 3 кг/ч до приблизительно 10 кг/ч, например, от приблизительно 3,5 кг/ч до приблизительно 9,0 кг/ч, например, приблизительно 8 кг/ч или приблизительно 7,1 кг/ч. Соотношение значений при распылении составляет, как правило, от приблизительно 0,3 до 1,7, например, от приблизительно 0,5 до 1,5, например, приблизительно 0,8 или приблизительно 1,5.

[00213] После удаления растворителя может понадобиться дальнейшая стадия высушивания, такая как высушивание на воздухе, высушивание в псевдооживленном слое (*например*, от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 100°C),

вакуумное высушивание, микроволновое высушивание, ротационно-барабанное высушивание или вакуумное высушивание на двухконусной сушилке (*например*, от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 200°C).

[00214] В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения твердой дисперсии, содержащей твердую форму 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединения 1) или ее соль, или сольват, или сокристалл и полимерный носитель, при этом способ включает:

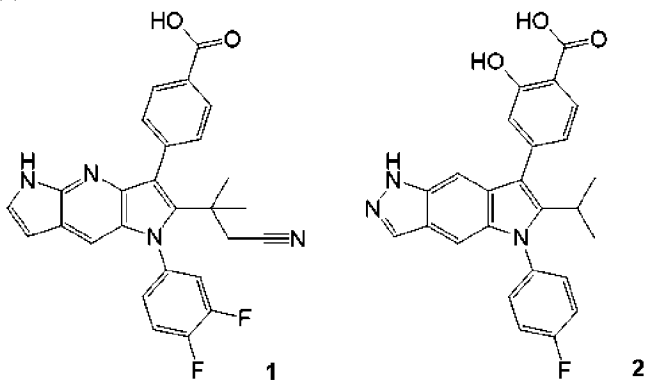
(a) растворение твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла в системе растворителей, содержащей первый органический растворитель, второй органический растворитель и необязательно воду, с образованием реакционной смеси;

(b) добавление полимерного носителя к реакционной смеси и перемешивание реакционной смеси при температуре окружающей среды и

(c) распылительное высушивание реакционной смеси с получением твердой дисперсии в качестве конечного продукта; при этом: если вода отсутствует в системе растворителей, объемное соотношение первого органического растворителя и второго органического растворителя составляет от приблизительно 55/45 об./об. до приблизительно 90/10 об./об.; а если вода присутствует в системе растворителей, весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет от приблизительно 55/35/10 вес/вес до приблизительно 80/10/10; и при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес, твердая дисперсия в качестве конечного продукта содержит более чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, или сольвата, или сокристалла. Дополнительные иллюстративные весовые и объемные соотношения или их диапазоны в системе растворителей, а также типы растворителей, полимеров и условия реакции являются такими, как описано выше.

IV. Новые модуляторы ААТ

[00215] Дополнительный аспект настоящего изобретения направлен на соединение 2 и соединение 3:



его таутомер, дейтерированное производное данного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного. Способы получения таких соединений описаны в примере 4.

V. Фармацевтические композиции

[00216] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-носителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество выбрано из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих и смазывающих средств.

[00217] Также будет понятно, что фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в видах комбинированной терапии; т. е. фармацевтические композиции, описанные в данном документе, дополнительно могут включать по меньшей мере одно другое активное средство. В качестве альтернативы фармацевтическую композицию, содержащую твердую дисперсию и/или одну или более твердых форм, раскрытых в данном документе, можно вводить в виде отдельной композиции одновременно с композицией, содержащей по меньшей мере одно дополнительное активное средство, до нее или после нее.

[00218] Как описано выше, фармацевтические композиции по настоящему изобретению необязательно могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных веществ и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, применяемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие средства, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрыты различные носители, применяемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методики для их получения. За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с соединениями по настоящему изобретению, например, если он оказывает любой нежелательный биологический эффект или иначе взаимодействует пагубным образом с любым(любыми) другим(другими) компонентом(компонентами) фармацевтической композиции, предполагается, что его применение находится в пределах объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых

носителей включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты (такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), виды крахмала (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозиториев), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

VI. Способы лечения и варианты применения в медицине

[00219] В другом аспекте настоящего изобретения твердые формы соединения 1, раскрытые в данном документе, и соединения 2 и 3 (или их таутомер, дейтерированное производное данных соединений или таутомеров или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанного), и фармацевтические композиции, содержащие любое одно или более из вышеуказанных, можно применять для лечения AATD. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, является носителем ZZ-мутации. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, является носителем SZ-мутации.

[00220] В другом аспекте настоящего изобретения способы лечения AATD включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, твердой формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1, вводимого в способе лечения AATD, выбрана из чистой формы С соединения 1, формы А в виде Na-соли соединения 1, формы В в виде Na-соли соединения 1, формы С в виде Na-соли соединения 1, формы D в виде Na-соли соединения 1, формы А в виде Ca-соли соединения 1, формы А в виде HCl-соли соединения 1, формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO, формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH, формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1, формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1, формы С в

виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 и формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления указанный пациент, нуждающийся в лечении, характеризуется наличием Z-мутации в гене альфа-1-антитрипсина. В другом аспекте настоящего изобретения способы лечения AATD включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения 2 или соединения 3 (или его таутомера, дейтерированного производного данного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного). В некоторых вариантах осуществления способы лечения AATD включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, твердой дисперсии, содержащей твердую форму соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления способы лечения AATD включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, высушенной распылением дисперсии, содержащей твердую форму соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления указанный пациент, нуждающийся в этом, является гомозиготным по Z-мутации в гене альфа-1-антитрипсина.

[00221] Другой аспект настоящего изобретения предусматривает применение твердой формы соединения 1, или соединения 2, или соединения 3 (или его таутомера, дейтерированного производного данного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного) для изготовления лекарственного препарата для лечения AATD. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 выбрана из чистой формы C соединения 1, формы A в виде Na-соли соединения 1, формы B в виде Na-соли соединения 1, формы C в виде Na-соли соединения 1, формы D в виде Na-соли соединения 1, формы A в виде Ca-соли соединения 1, формы A в виде HCl-соли соединения 1, формы A в виде сольвата соединения 1 с DMSO, формы A в виде сольвата соединения 1 с EtOH, формы A в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1, формы B в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1, формы C в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 и формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение твердой дисперсии, содержащей твердую форму соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла для изготовления лекарственного препарата для лечения AATD. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение высушенной распылением дисперсии, содержащей твердую форму соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла, для изготовления лекарственного препарата для лечения AATD.

[00222] В еще одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы модулирования активности альфа-1-антитрипсина (AAT), включающие стадию приведения в контакт указанного альфа-1-антитрипсина с твердой формой соединения 1, или соединения 2, или соединения 3 (или его таутомера, дейтерированного производного данного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного). В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1, применяемая в способе модулирования активности AAT, выбрана из чистой формы C

соединения 1, формы А в виде Na-соли соединения 1, формы В в виде Na-соли соединения 1, формы С в виде Na-соли соединения 1, формы D в виде Na-соли соединения 1, формы А в виде Са-соли соединения 1, формы А в виде HCl-соли соединения 1, формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO, формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH, формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1, формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1, формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 и формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В некоторых вариантах осуществления способы модулирования активности ААТ включают приведение в контакт указанного альфа-1-антитрипсина с твердой дисперсией, содержащей твердую форму соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла. В некоторых вариантах осуществления способы модулирования активности ААТ включают приведение в контакт указанного альфа-1-антитрипсина с высушенной распылением дисперсией, содержащей твердую форму соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла.

2. VII. Неограничивающие примеры вариантов осуществления

[00223] Без ограничения некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее:

1. Чистая форма С по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

2. Чистая форма С соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и сигналом при одном или более значениях из $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

3. Чистая форма С соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и сигналами при двух или более значениях из $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

4. Чистая форма С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

5. Чистая форма С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $18,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

6. Чистая форма С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по

сути подобной таковой на **фиг. 1А**.

7. Чистая форма С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, характеризующаяся пиком ^{19}F ssNMR при $-107,5 \pm 0,2$ ppm.

8. Чистая форма С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, характеризующаяся спектром ^{19}F ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 1В**.

9. Способ получения чистой формы С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8, включающий:

(а) приведение в контакт соединения 1 с органическим растворителем с образованием первой реакционной смеси;

(b) нагревание и перемешивание первой реакционной смеси и

(с) выделение твердой части, образованной на стадии (b), и нагревание твердой части в инертной среде с получением чистой формы С соединения 1.

10. Форма А в виде Na-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

11. Форма А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 10, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере одном значении из $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

12. Форма А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 10 или 11, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при по меньшей мере одном значении из $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и по меньшей мере одном значении из $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

13. Форма А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-12, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и по меньшей мере одном значении из $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

14. Форма А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-13, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

15. Форма А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-14, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при значениях, выбранных из $16,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,9 \pm 0,2$

градуса угла два-тета.

16. Форма А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-15, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 2А**.

17. Способ получения формы А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-16, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с NaOH в присутствии ацетона с образованием второй реакционной смеси и

(b) выделение твердой части, образованной на стадии (а), и высушивание твердой части с получением формы А в виде Na-соли соединения 1.

18. Форма В в виде Na-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

19. Форма В в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 18, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

20. Форма В в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 18 или 19, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

21. Форма В в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 18-20, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 3А**.

22. Способ получения формы В в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 18-21, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с NaOH в присутствии этилацетата с образованием второй реакционной смеси и

(b) выделение твердой части, образованной на стадии (а), и высушивание твердой части с получением формы В в виде Na-соли соединения 1.

23. Форма С в виде Na-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

24. Форма С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 23, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

25. Форма С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 23 или 24, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при

значении, выбранном из $10,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $27,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

26. Форма С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-25, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 4А**.

27. Форма С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-26, характеризующаяся пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значениях из $138,1 \pm 0,2$ ppm, $121,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $36,7 \pm 0,2$ ppm и $32,1 \pm 0,2$ ppm.

28. Форма С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-27, характеризующаяся спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 4В**.

29. Форма С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-28, характеризующаяся пиком ^{23}Na ssNMR при $-11,2 \pm 0,2$ ppm и/или $-14,0 \pm 0,2$ ppm.

30. Форма С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-29, характеризующаяся спектром ^{23}Na ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 4С**.

31. Способ получения формы С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-30, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с NaOH в присутствии полиэтиленгликоля с образованием второй реакционной смеси и

(б) выделение твердой части, образованной на стадии (а), с получением формы С в виде Na-соли соединения 1.

32. Форма D в виде Na-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

33. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 32, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

34. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 32 или 33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и при по меньшей мере одном значении из $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

35. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-34, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с

сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

36. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-35, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $17,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $13,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $28,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $30,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

37. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-36, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 5А**.

38. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-37, характеризующаяся пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значениях из $175,8 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm, $134,0 \pm 0,2$ ppm, $119,3 \pm 0,2$ ppm, $97,9 \pm 0,2$ ppm, $67,7 \pm 0,2$ ppm и $37,2 \pm 0,2$ ppm.

39. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-37, характеризующаяся спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 5В**.

40. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-39, характеризующаяся пиком ^{23}Na ssNMR при одном или более значениях из $5,3 \pm 0,2$ ppm, $2,1 \pm 0,2$ ppm, $-5,0 \pm 0,2$ ppm и $-6,3 \pm 0,2$ ppm.

41. Форма D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-40, характеризующаяся спектром ^{23}Na ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 5С**.

42. Способ получения формы D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-41, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с NaOH при $4-10^\circ\text{C}$ с образованием второй реакционной смеси и

(б) выделение твердой части, образованной на стадии (а), с получением формы D в виде Na-соли соединения 1.

43. Форма А в виде Ca-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

44. Форма А в виде Ca-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 43, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $17,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и при по меньшей мере одном значении из $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

45. Форма А в виде Са-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 43 или 44, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $17,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

46. Форма А в виде Са-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-45, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $17,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $5,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $10,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $24,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

47. Форма А в виде Са-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-46, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 6А**.

48. Способ получения формы А в виде Са-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-47, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с $\text{Ca}(\text{OH})_2$ в присутствии второго органического растворителя с образованием второй реакционной смеси и

(b) выделение твердой части, образованной на стадии (а), и высушивание твердой части с получением формы А в виде Са-соли соединения 1.

49. Форма А в виде HCl-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

50. Форма А в виде HCl-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 49, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $8,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

51. Форма А в виде HCl-соли соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 49 или 50, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

52. Форма А в виде HCl-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 49-51, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $8,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

53. Форма А в виде HCl-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 49-52, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 7А**.

54. Способ получения формы А в виде HCl-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 49-53, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с HCl в присутствии второго органического растворителя посредством суспендирования с образованием второй реакционной смеси и

(b) выделение твердой части, образованной на стадии (а), и высушивание твердой части с получением формы А в виде HCl-соли соединения 1.

55. Форма А в виде сольвата по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1) с DMSO.

56. Форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в соответствии с вариантом осуществления 55, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

57. Форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в соответствии с вариантом осуществления 55 или 56, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

58. Форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в соответствии с любым из вариантов осуществления 55-57, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $4,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

59. Форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в соответствии с любым из вариантов осуществления 55-58, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 8А**.

60. Способ получения формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в соответствии с любым из вариантов осуществления 55-59, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с DMSO с образованием второй реакционной смеси при $90-110^{\circ}\text{C}$ и

(b) выделение твердой части, образованной на стадии (а), и высушивание твердой части с получением формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO.

61. Форма А в виде сольвата по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1) с EtOH.

62. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с вариантом осуществления 61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $20,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

63. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с вариантом осуществления 61 или 62, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $20,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

64. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-63, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $20,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) по меньшей мере одним сигналом, выбранным из $7,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $15,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $28,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $29,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $29,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

65. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-64, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 9А**.

66. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-65, характеризующаяся пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значениях из $126,6 \pm 0,2$ ppm, $111,5 \pm 0,2$ ppm, $57,9 \pm 0,2$ ppm, $34,4 \pm 0,2$ ppm, $27,9 \pm 0,2$ ppm и $19,0 \pm 0,2$ ppm.

67. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-65, характеризующаяся спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 9В**.

68. Способ получения формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-67, включающий:

(а) растворение соединения 1 в органическом растворителе с образованием первой реакционной смеси при $55\text{-}65^\circ\text{C}$;

(б) добавление воды к реакционной смеси с осаждением первой твердой части;

(с) выделение первой твердой части и ресуспендирование первой твердой части в EtOH с образованием второй реакционной смеси и

(д) выделение второй твердой части из второй реакционной смеси и высушивание второй твердой части с получением формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

69. Форма А в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистой

кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

70. Форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 69, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

71. Форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 69 или 70, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $19,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $26,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

72. Форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 69-71, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 10А**.

73. Способ получения формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 69-72, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с винной кислотой в присутствии второго основания и смеси THF/вода с образованием второй реакционной смеси и

(b) выпаривание твердой части из второй реакционной смеси с получением формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

74. Форма В в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

75. Форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 74, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

76. Форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 74 или 75, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $6,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $11,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $12,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $26,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $29,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

77. Форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 74-76, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 11А**.

78. Способ получения формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 74-77, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с винной кислотой в присутствии основания и этилацетата с образованием второй реакционной смеси и

(б) выпаривание твердой части из второй реакционной смеси с получением формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

79. Форма С в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

80. Форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 79, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $12,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

81. Форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 согласно варианту осуществления 79 или 80, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при $12,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (б) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $15,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $16,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $27,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $29,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $29,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

82. Форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 79-81, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 12А**.

83. Способ получения формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 79-82, включающий:

(а) обеспечение реакции формы А соединения 1 с винной кислотой в присутствии $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и THF с образованием второй реакционной смеси и

(б) выпаривание твердой части из второй реакционной смеси с получением формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

84. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

85. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 84, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

86. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с вариантом осуществления 84 или 85, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

87. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 84-86, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналами при $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и (b) по меньшей мере одним сигналом при значении, выбранном из $12,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $18,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $21,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $22,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $23,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $24,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $27,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $28,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

88. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 84-87, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 13**.

89. Способ получения формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 84-88, включающий:

(a) обеспечение реакции формы A соединения 1 с винной кислотой в присутствии $Mg(OH)_2$ и THF с образованием второй реакционной смеси и

(b) выпаривание твердой части из второй реакционной смеси с получением формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

90. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 17, 22, 31, 42, 48, 54, 60, 73, 78, 83 и 89, где форма A соединения 1 получена с применением способа, включающего стадии:

(i) приведения в контакт метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоата с первым органическим растворителем и первым основанием с образованием первой реакционной смеси;

(ii) добавления воды и первой кислоты к первой реакционной смеси;

(iii) выделения органической части, образованной на стадии (ii), добавления спирта и необязательно добавления воды к органической части, и концентрирования смеси путем перегонки; и

(iv) выделения соединения 1 из смеси, образованной на стадии (iii), и высушивания материала с удалением всей содержащейся воды с получением формы A соединения 1.

91. Твердая дисперсия, содержащая твердую форму 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1) или ее соли, сольвата или сокристалла и полимерный носитель; где твердая дисперсия получена путем растворения твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла в системе растворителей, содержащей первый органический растворитель, второй органический растворитель и необязательно воду; при этом,

если вода отсутствует в системе растворителей, объемное соотношение первого

органического растворителя и второго органического растворителя составляет от приблизительно 55/45 об./об. до приблизительно 90/10 об./об.; а

если вода присутствует в системе растворителей, весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет от приблизительно 55/35/10 вес/вес до приблизительно 80/10/10; при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес, твердая дисперсия содержит более чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата, или сокристалла.

92. Твердая дисперсия в соответствии с вариантом осуществления 91, где твердая дисперсия содержит не менее чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла; и где, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес, твердая дисперсия содержит более чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла.

93. Твердая дисперсия в соответствии с вариантом осуществления 91 или 92, где полимер представляет собой PVP-VA или HPMCAS-H.

94. Твердая дисперсия в соответствии с любым из вариантов осуществления 91-93, где первый органический растворитель выбран из DCM, THF и Me-THF.

95. Твердая дисперсия в соответствии с любым из вариантов осуществления 91-94, где второй органический растворитель представляет собой MeOH или EtOH.

96. Твердая дисперсия в соответствии с любым из вариантов осуществления 91-95, где твердая дисперсия представляет собой высушенную распылением дисперсию.

97. Способ получения твердой дисперсии, содержащей твердую форму 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1) или ее фармацевтически приемлемой соли и полимерный носитель, при этом способ включает:

(a) растворение твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла в системе растворителей, содержащей первый органический растворитель, второй органический растворитель и необязательно воду, с образованием реакционной смеси;

(b) добавление полимерного носителя к реакционной смеси и перемешивание реакционной смеси при температуре окружающей среды и

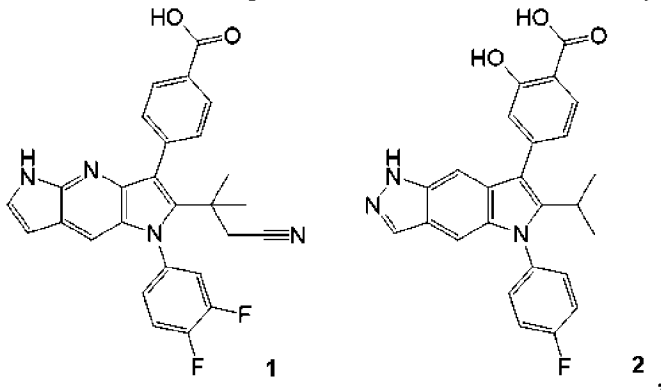
(c) высушивание распылением реакционной смеси с получением твердой дисперсии в качестве конечного продукта;

при этом

если вода отсутствует в системе растворителей, объемное соотношение первого органического растворителя и второго органического растворителя составляет от приблизительно 55/45 об./об. до приблизительно 90/10 об./об.; а

если вода присутствует в системе растворителей, весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет от приблизительно 55/35/10 вес/вес до приблизительно 80/10/10; при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес, твердая дисперсия в качестве конечного продукта содержит более чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения или его соли, сольвата или сокристалла.

98. Соединение, представленное одной из следующих структурных формул:



его таутомер, дейтерированное производное данного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанного.

99. Фармацевтическая композиция, содержащая чистую форму С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8; или форму А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-16; или форму В в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 18-21; или форму С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-30; или форму D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-41; или форму А в виде Ca-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-47; или форму А в виде HCl-соли соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 49-53; или форму А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в соответствии с любым из вариантов осуществления 55-59; или форму А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-67; или форму А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 69-72; или форму В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 74-77; или форму С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 79-82; или форму D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 84-88; или твердую дисперсию в соответствии с любым из вариантов осуществления 91-96; или соединение в соответствии с вариантом осуществления 98 или его таутомер, дейтерированное производное данного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного; и фармацевтически приемлемый

носитель.

100. Способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, чистой формы С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8; или формы А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-16; или формы В в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 18-21; или формы С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-30; или формы D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-41; или формы А в виде Са-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-47; или формы А в виде HCl-соли соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 49-53; или формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO в соответствии с любым из вариантов осуществления 55-59; или формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-67; или формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 69-72; или формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 74-77; или формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 79-82; или формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 84-88; или твердой дисперсии в соответствии с любым из вариантов осуществления 91-96; или соединения в соответствии с вариантом осуществления 98 или его таутомера, дейтерированного производного данного соединения или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 99.

101. Способ в соответствии с вариантом осуществления 100, где пациент характеризуется Z-мутацией в альфа-1-антитрипсине.

102. Способ в соответствии с вариантом осуществления 100, где пациент характеризуется SZ-мутацией в альфа-1-антитрипсине.

103. Способ в соответствии с вариантом осуществления 100, где пациент является гомозиготным по Z-мутациям в альфа-1-антитрипсине.

104. Способ модулирования активности альфа-1-антитрипсина, включающий приведение в контакт указанного альфа-1-антитрипсина с чистой формой С соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8; или формой А в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-16; или формой В в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 18-21; или формой С в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-30; или формой D в виде Na-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 32-41; или формой А в виде Са-соли соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 43-47; или формой А в виде HCl-соли соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 49-53; или формой А в

виде сольвата соединения 1 с DMSO в соответствии с любым из вариантов осуществления 55-59; или формой А в виде сольвата соединения 1 с EtOH в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-67; или формой А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 69-72; или формой В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 74-77; или формой С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 79-82; или формой D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 в соответствии с любым из вариантов осуществления 84-88; или твердой дисперсией в соответствии с любым из вариантов осуществления 91-96; или соединением в соответствии с вариантом осуществления 98 или его таутомером, дейтерированным производным данного соединения или таутомера, или фармацевтически приемлемой солью вышеуказанного, или фармацевтической композицией в соответствии с вариантом осуществления 99.

Примеры

[00220] Для более полного понимания изобретения, описанного в данном документе, предусмотрены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и их не следует истолковывать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

1. Пример 1. Получение соединения 1 и формы А соединения 1

Получение соединения 1

[00259] Соединение 1 может быть получено в соответствии со стандартными химическими методиками, или как описано в данном документе. На всех следующих схемах синтеза и в описаниях получения твердых форм соединения 1 используются следующие сокращения.

Сокращения

18-краун-6=1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан

BrettPhos Pd G1=хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) или (BrettPhos)-фенэтиламин-палладия (II) хлорид

BrettPhos Pd G4=дициклогексил-[3,6-диметокси-2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфан; метансульфоновая кислота; N-метил-2-фениланилин; палладий

CBzCl=бензилхлорформиат

Cphos=2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N, N-диметиламино)бифенил

Cs₂CO₃=карбонат цезия

DCE=1,2-дихлорэтан

DIPEA=N, N-диизопропилэтиламин или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

DMAP=диметиламинопиридин

DMF=диметилформамид

DMSO=диметилсульфоксид

Dppf=1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)

DTBPF=1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен
 EtOAc=этилацетат
 HATU=[диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]диметил-
 аммоний (ион гексафторида фосфора)
 IPA=изопропиловый спирт
 KOtBu=*трет*-бутоксид калия
 K₃PO₄=трехосновный фосфат калия
 MeOH=метанол
 Поглотительная смола MP-TMT=макропористый связанный с полистиролом
 тримеркаптотриазин, связанный со смолой эквивалент 2,4,6-тримеркаптотриазина (TMT)
 MTBE=метил-*трет*-бутиловый эфир
 NaCNBH₃=цианоборгидрид натрия
 NMM=N-метилморфолин
 NaOtBu=*трет*-бутоксид натрия
 Pd₂(dba)₃=трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
 Pd(dppf)₂Cl₂=[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
 PdCl₂(PPh₃)₂=бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
 Pd(OAc)₂=ацетат палладия(II)
 Pd(tBu₃P)₂=бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0)
 PivCl=пивалоилхлорид
 PTSA=*n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат
 rac-BINAP=(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
 [Rh(COD)Cl]₂=димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I)
 SEMCl=2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
 SFC=сверхкритическая флюидная хроматография
 SPhos=2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
 SPhos Pd G4=дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфан;
 метансульфоновая кислота; N-метил-2-фениланилин; палладий
 SPM32=3-меркаптопропилэтилсульфид-диоксид кремния
 TBAB=тетрабутиламмония бромид
 TBAF=тетрабутиламмония фторид
 tBuXPhos Pd G1=хлор[2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-
 бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) или t-BuXPhos-фенэтиламин-палладия(II)
 хлорид
 tBuXPhos Pd G3=[(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-
 2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
 tBuXPhos Pd G4=метансульфонато(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-
 1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)-дихлорметан
 TEA=триэтиламин
 TFA=трифторуксусная кислота

THF=тетрагидрофуран

THP=тетрагидропиран

TMSI=йодтриметилсилан

XantPhos Pd G3=[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат

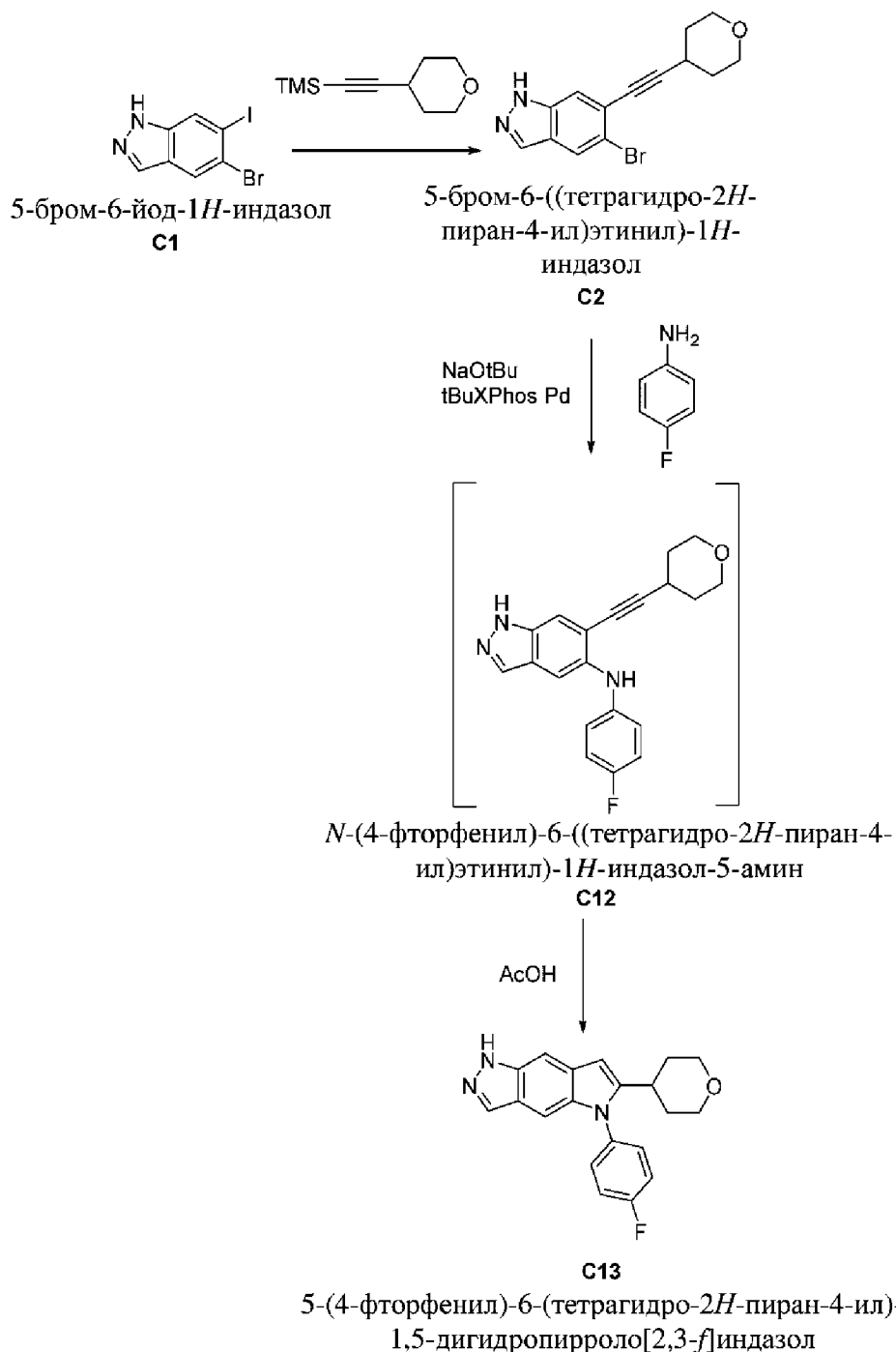
XPhos Pd G1=(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) хлорид или (XPhos)-фенэтиламин-палладия(II) хлорид

XPhos Pd G3=(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат

[00221] В некоторых вариантах осуществления способы получения соединения 1 включают реакции, изображенные на схемах 1-3 ниже:

Схема 1

Часть А. Синтез промежуточного соединения С13

Стадия 1. Синтез 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1*H*-индазола (**C2**)

[00222] В раствор 5-бром-6-йод-1*H*-индазола **C1** (100 г, 294,2 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли Et₃N (500 мл, 3,6 моль), йодид меди (3,4 г, 17,9 ммоль), CsF (89,4 г, 588,5 ммоль), H₂O (10,6 мл, 588,4 ммоль), и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,2 г, 8,8 ммоль). Добавляли триметил((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)силан (67 г, 367,5 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин., затем нагревали до 80°C в течение ночи. После охлаждения удаляли Et₃N и 1,4-диоксан путем концентрирования *in vacuo*. Добавляли воду (200 мл) и солевой раствор (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (1,4 л). Объединенные органические слои высушивали и

концентрировали *in vacuo*. Добавляли этилацетат (120 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество, которое образовывалось, фильтровали и промывали с помощью EtOAc ($\times 2$) с получением требуемого продукта в виде твердого вещества (43 г). Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка: 800 г силикагеля; элюент: 25% CH₂Cl₂ в гептане, с последующим градиентом от 0 до 90% CH₂Cl₂ в гептане) с получением дополнительного продукта в виде коричневого твердого вещества (29 г). Партии продукта объединяли с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (72 г, 80%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 10,43 (s, 1H), 8,00 (dd, J=3,0, 0,9 Гц, 2H), 7,62 (t, J=0,8 Гц, 1H), 4,02 (ddd, J=11,6, 6,5, 3,5 Гц, 2H), 3,62 (ddd, J=11,3, 7,7, 3,2 Гц, 2H), 2,98 (tt, J=8,0, 4,2 Гц, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,82 (dtd, J=13,4, 7,7, 3,5 Гц, 2H). LCMS *масса/заряд* 306,8 [M+H]⁺.

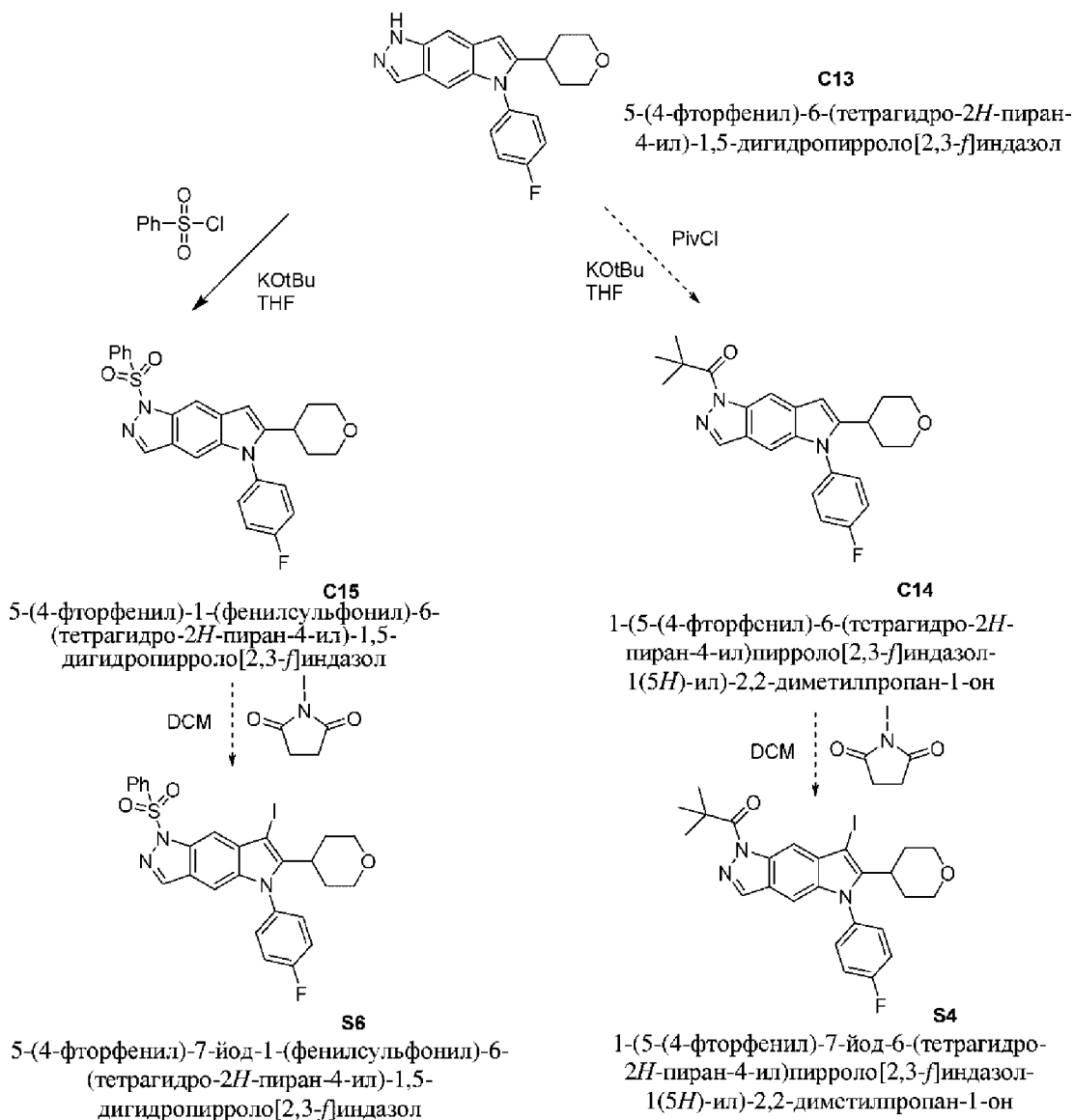
Стадии 2 и 3. Синтез 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазола (C13)

[00223] Смесь 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазола **C2** (160 г, 524,3 ммоль), 4-фторанилина (75 мл, 791,7 ммоль), NaOtBu (90 г, 936,5 ммоль) в tBuOH (2,1 л) при 40°C продували азотом в течение 10 мин. Добавляли tBuXPhos Pd G1 (10,8 г, 15,7 ммоль) и смесь продували азотом дополнительно в течение 10 мин. Смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Добавляли CH₂Cl₂ (1,5 л), насыщенный NH₄Cl (1 л) и HCl (62 мл 6 M, 372,0 ммоль). Органический слой высушивали с помощью Na₂SO₄, концентрировали *in vacuo* и повторно растворяли в CH₂Cl₂ (160 мл). Смесь фильтровали с удалением белого неорганического твердого вещества. Затем фильтрат очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка: 3 кг силикагеля; градиент: от 0 до 90% EtOAc в гептане) с получением продукта, загрязненного 4-фторанилином. Смесь растворяли в EtOAc (1,5 л) и промывали с помощью 1 н. HCl (2 \times 250 мл), затем соевым раствором. Органический слой высушивали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде клейкого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки (160 г, 91%). LCMS *масса/заряд* 336,1 [M+H]⁺.

[00224] Раствор N-(4-фторфенил)-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазол-5-амин **C12** в DMSO (550 мл) нагревали до 160°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали и добавляли насыщ. Na₂CO₃ (500 мл) и воду (1,5 л). Обеспечивали перемешивание смеси в течение ночи. Полученную твердую суспензию серого цвета фильтровали и осадок на фильтре промывали водой ($\times 3$), затем гептаном ($\times 3$). Осадок на фильтре суспендировали в ТВМЕ (300 мл) и перемешивали. Затем растворитель удаляли путем концентрирования *in vacuo*. Полученное твердое вещество высушивали в вакууме в течение ночи с получением продукта (134 г, 76%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66-7,35 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,93-3,75 (m, 2H), 3,24 (td, J=11,3, 5,2 Гц, 2H), 2,82 (dt, J=10,4, 6,3 Гц, 1H), 1,70 (dt, J=10,1, 4,8 Гц, 4H). LCMS *масса/заряд* 336,1 [M+H]⁺.

Схема 2

Часть В. Синтез промежуточных соединений S6 или S4



Получение 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-ил]пирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (**S4**)

Стадия 1. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил]пирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (**C14**)

[00225] В раствор 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазола **C13** (10 г, 29,8 ммоль) в THF (320 мл) при 0°C добавляли KOtBu (7,4 г, 65,7 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси в течение 5 мин. Добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (14,5 мл, 117,9 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси в течение 1 ч. Добавляли воду (200 мл) и CH₂Cl₂ (250 мл) и смесь экстрагировали с помощью дополнительного количества дихлорметана (2 × 50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 5% EtOAc в гептане) получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества: 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-

илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-он (10,7 г, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,39 (dd, J=8,4, 4,9 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,01 (dd, J=12,0, 4,1 Гц, 2H), 3,37 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,89-2,80 (m, 1H), 1,89 (qd, J=12,2, 4,1 Гц, 2H), 1,78 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,61 (d, J=1,3 Гц, 9H). LCMS масса/заряд 420,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (S4)

[00226] Добавляли порциями 1-йодпирролидин-2,5-дион (7,4 г, 31,2 ммоль) за 30 мин. в раствор 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она **C14** (10,7 г, 25,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (110 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 5% EtOAc в дихлорметане) получали оранжевое твердое вещество, которое растирали с гептаном. Затем добавляли воду (250 мл) и смесь тщательно перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью избытка воды, затем растворяли в CH_2Cl_2 (250 мл). Раствор промывали водой (250 мл) и органическую фазу высушивали (фазоразделитель) и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества (11,7 г, 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 4,04 (dd, J=11,7, 4,2 Гц, 2H), 3,38 (t, J=11,8 Гц, 2H), 3,07 (t, J=12,6 Гц, 1H), 2,43 (qd, J=12,5, 4,3 Гц, 2H), 1,62 (s, 9H). LCMS масса/заряд 546,33 [M+H]⁺.

Получение 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола (S6)

Стадия 1. Синтез 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола (C15)

[00227] В раствор 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазола **C13** (10 г, 29,8 ммоль) в THF (120 мл) при 0°C добавляли KOtBu (4,2 г, 37,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли бензолсульфонилхлорид (4,4 мл, 34,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C, затем дополнительно в течение 1 ч. при комнатной температуре. Смесь концентрировали *in vacuo* и затем добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли и высушивали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 60% CH_2Cl_2 в EtOAc) получали продукт в виде белого твердого вещества, содержащего приблизительно 5% **C13** (11,8 г, 83%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (t, J=1,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,15 (t, J=0,9 Гц, 1H), 6,62 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,37 (td, J=11,8, 2,3 Гц, 2H), 2,82 (ddt, J=11,5, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 1,98-1,70 (m, 5H). LCMS масса/заряд 476,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола (S6)

[00228] В раствор 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола **C15** (151,8 г, 319,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,52 л), охлажденный до 0°C , добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (74,5 г, 321,2 ммоль) за 4 примерно равные порции в течение 45 мин.; интервалы между добавлениями составляли 15 мин. После каждого добавления наблюдали слабую экзотермическую реакцию, внутренняя темп. поднималась до $\sim 2^\circ\text{C}$. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли CH_2Cl_2 (500 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли воду (1 л) с последующим добавлением 1 М водного раствора тиосульфата натрия (200 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин., затем органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором (каждого по 1,5 л). Затем органический слой высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением твердого остатка. Остаток обрабатывали с помощью МТВЕ (500 мл), затем перемешивали в течение 90 мин. Полученное твердое вещество выделяли путем фильтрации, промывали с помощью МТВЕ (2×200 мл) и высушивали при вакуумном отсасывании влаги в течение 30 мин. Твердое вещество дополнительно высушивали в вакууме (2 мбар, 75°C) в течение 30 мин. с получением продукта в виде бледных кристаллов кремового цвета: 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола (181,4 г, 94%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,06 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,62-7,45 (m, 6H), 7,25 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,22 (td, $J=11,8, 1,9$ Гц, 2H), 2,93 (tt, $J=12,4, 3,6$ Гц, 1H), 2,29 (qd, $J=12,6, 4,4$ Гц, 2H), 1,63 (dd, $J=13,5, 3,5$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -111,78. LCMS масса/заряд 602,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Альтернативный пример получения 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (S4)

Стадия 1. Синтез 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазола (C2)

[00229] В реактор А в атмосфере N_2 загружали 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазол **C1** (12,0 кг), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,26 кг) и CuI (0,35 кг). Реактор А дегазировали (вакуум/продувание азотом $\times 2$). В реактор В загружали EtOH (52,1 кг) (для способствования переносу триметил-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силана) и дегазировали (вакуум/продувание азотом $\times 2$). В реактор А загружали триметил-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силан (7,42 кг) и EtOH (4,7 кг). В реактор А загружали 45 вес. % KOH (9,72 кг) и EtOH (4,6 кг) (для способствования переносу 45 вес. % KOH). В реакторе А включали мешалку, затем сосуд дегазировали (вакуум/продувание азотом $\times 4$) и содержимое реактора А нагревали до $75 \pm 5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь выдерживали при $76,5\text{-}77,0^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. и затем охлаждали до $40,1^\circ\text{C}$ в течение 20 мин. Содержимое реактора А концентрировали до объема, составляющего 24 л, путем вакуумной перегонки при максимальной температуре, составляющей $35,1^\circ\text{C}$. Содержимое реактора А регулировали до $13,5^\circ\text{C}$. В барабан добавляли воду (73,9 кг) и концентрированную HCl

(4,1 кг). Линию переноса HCl прополаскивали водой (4,7 кг) и полученное загружали в барабан. Содержимое барабана перемешивали (0,5 М раствор HCl). Переносили 0,5 М раствор HCl (73,9 кг) в реактор А за 21 мин., что приводило к осаждению 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазола **C2**, при максимальной температуре, составляющей 20,9°C (в частности, 20 ± 5°C) во время добавления. Отбирали аликвоту взвеси и измеряли pH, который составлял 2,0, с помощью откалиброванного pH-зонда. Загружали KOH (45 вес. %, 0,3 кг) в реактор А с получением температуры реакционной смеси, составляющей 15,4°C. Отбирали аликвоту взвеси и измеряли pH, который составлял 10,3, с помощью откалиброванного pH-зонда. Переносили HCl (0,5 М, 1,2 кг) в течение 2 мин. в реактор А при максимальной температуре, составляющей 13,8°C. Отбирали аликвоту взвеси и измеряли pH, который составлял 6,03, с помощью откалиброванного pH-зонда. Содержимое реактора А регулировали до 22,1°C и выдерживали в течение 1 ч. при 22,1°C. Содержимое реактора А фильтровали (время фильтрования 27 мин.) и промывали водой (2 × 36 кг). Твердые вещества высушивали на фильтре в течение 50 мин., затем высушивали на лотках при 50-55°C в течение 16 ч. с получением продукта **C2**.

Стадия 2. Синтез 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазола (C13)

[00230] В реактор добавляли NaOtBu, 97% (39,2 г, 407,4 ммоль, 2,1 экв.). Добавляли этанол (355,2 мл, 6 об.) (*примечание: экзотермическая реакция*) и смесь продували азотом. В реактор добавляли 5-бром-6-[2-(оксан-4-ил)этинил]-1H-индазол **C2** (59,2 г, 194 ммоль, 1 экв.) при 20°C. Затем добавляли 4-фторанилин (23,71 г, 20,3 мл, 213,4 ммоль, 1,1 экв.) и смесь дегазировали (циклы вакуума и продувания азотом × 3). Добавляли t-BuXPhos Pd G1 (4,0 г, 5,82 ммоль, 0,03 экв.) при 20°C и смесь снова дегазировали (циклы вакуума и продувания азотом × 3). Реактор нагревали до внутренней температуры 65°C в течение 2 ч., затем охлаждали до 60°C. Добавляли AcOH (55,3 г, 52,8 мл, 921,5 ммоль, 4,75 экв.) при 60°C (*примечание: экзотермическая реакция, твердые вещества осаждаются во время добавления*) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 60-63°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 25°C. В смесь добавляли дихлорметан (8 об.). Добавляли 0,5 М NaOH (5 об.) и фазы тщательно перемешивали в течение 20 минут. Добавляли дополнительное количество 0,5 М NaOH для регулирования pH до pH 6-7. Фазы разделяли и водную фазу отделяли и экстрагировали дихлорметаном (4 об.). Органические фазы объединяли и перегоняли до ~3 об. Добавляли дополнительное количество дихлорметана (6 об.) и повторяли перегонку до 3 об. Добавление дихлорметана, затем перегонку повторяли, пока количество остаточного EtOH не снижалось до ниже 1% в соответствии с ЯМР. Остаточный раствор 3 об. дихлорметана нагревали до 38°C. Добавляли гептан (3 об.) и смесь перемешивали в течение 1 ч., затем охлаждали до 20°C в течение 3 ч. Полученную взвесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью смеси дихлорметан:гептан 1:1 об./об. Продукт

высушивали в вакууме при 45°C с получением продукта в виде белого твердого вещества (выход 75%).

*Стадия 3. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил]пирроло[2,3-*f*]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (С14)*

[00231] В реактор А в атмосфере азота загружали 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1Н-пирроло[2,3-*f*]индазол **С13** (8,3 кг) и THF (99,4 кг). В реакторе А включали мешалку. Соединение **С13** растворялось, и раствор охлаждали до 1,7°C. Загружали КОtBu в THF (15,9 кг) в реактор А в течение 9 мин. (темп. диапазон во время добавления от 0,2°C до 1,6°C). Линию переноса прополаскивали с помощью THF (1,0 кг) и полученное переносили в реактор А. Содержимое реактора А перемешивали в течение 10 мин. при 1,6°C. Загружали пивалоилхлорид (3,3 кг) за 32 мин. в реактор А при максимальной температуре, достигающей 2,3°C. Линию переноса прополаскивали с помощью THF (0,5 кг) и полученное переносили в реактор А. Содержимое реактора А выдерживали при температуре от 0,7°C до 2,1°C в течение 1 ч. В барабан загружали NaHCO₃ (2,3 кг) и воду (32,0 кг). Содержимое быстро перемешивали для растворения NaHCO₃. Содержимое реактора А нагревали до 19,0°C в течение 2 ч. 10 мин. Загружали раствор NaHCO₃ в реактор А за 10 мин. (макс. темп. во время добавления составляла 19,4°C). Загружали МТВЕ (29,3 кг) в реактор А. Содержимое реактора А перемешивали при 25 ± 5°C в течение 15 мин. Мешалку выключали и фазы разделяли в течение 33 мин. Водную фазу удаляли. В реакторе А включали мешалку. В барабан добавляли хлорид натрия (6,2 кг) и воду (26,1 кг). Содержимое барабана перемешивали с получением раствора. Солевой раствор переносили в реактор А. Содержимое перемешивали в течение 19 мин. при 25 ± 5°C. В реакторе А выключали мешалку, и фазы отстаивались в течение 20 мин. Водную фазу удаляли. Включали мешалку и органическую фазу концентрировали путем вакуумной перегонки до 30 л при максимальной температуре перегонки, составляющей 26,2°C. В реактор А загружали *n*-гептан (21,9 кг). Содержимое реактора А концентрировали до 30 л путем вакуумной перегонки (максимальная температура составляла 25,8°C). В реактор А загружали *n*-гептан (21,8 кг) за 17 мин. Содержимое реактора А концентрировали до 30 л путем вакуумной перегонки (максимальная температура составляла 29,3°C). В реактор А загружали *n*-гептан (23,0 кг) за 16 мин. Содержимое реактора А перемешивали при 20 ± 5°C в течение 1 ч. Взвесь фильтровали. В реактор А загружали *n*-гептан (11,2 кг) и переносили на фильтр. Это повторяли с еще одной стадией прополаскивания *n*-гептаном (11,2 кг). Осадок на фильтре высушивали под давлением азота в течение 5 ч. и затем загружали на лотки и высушивали в течение 3 дней с получением продукта, представляющего собой 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил]пирроло[2,3-*f*]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-он (**С14**) в виде сольвата с THF (5 вес. %), в соответствии с ¹H ЯМР (6,9 кг, 68%, коричневое твердое вещество).

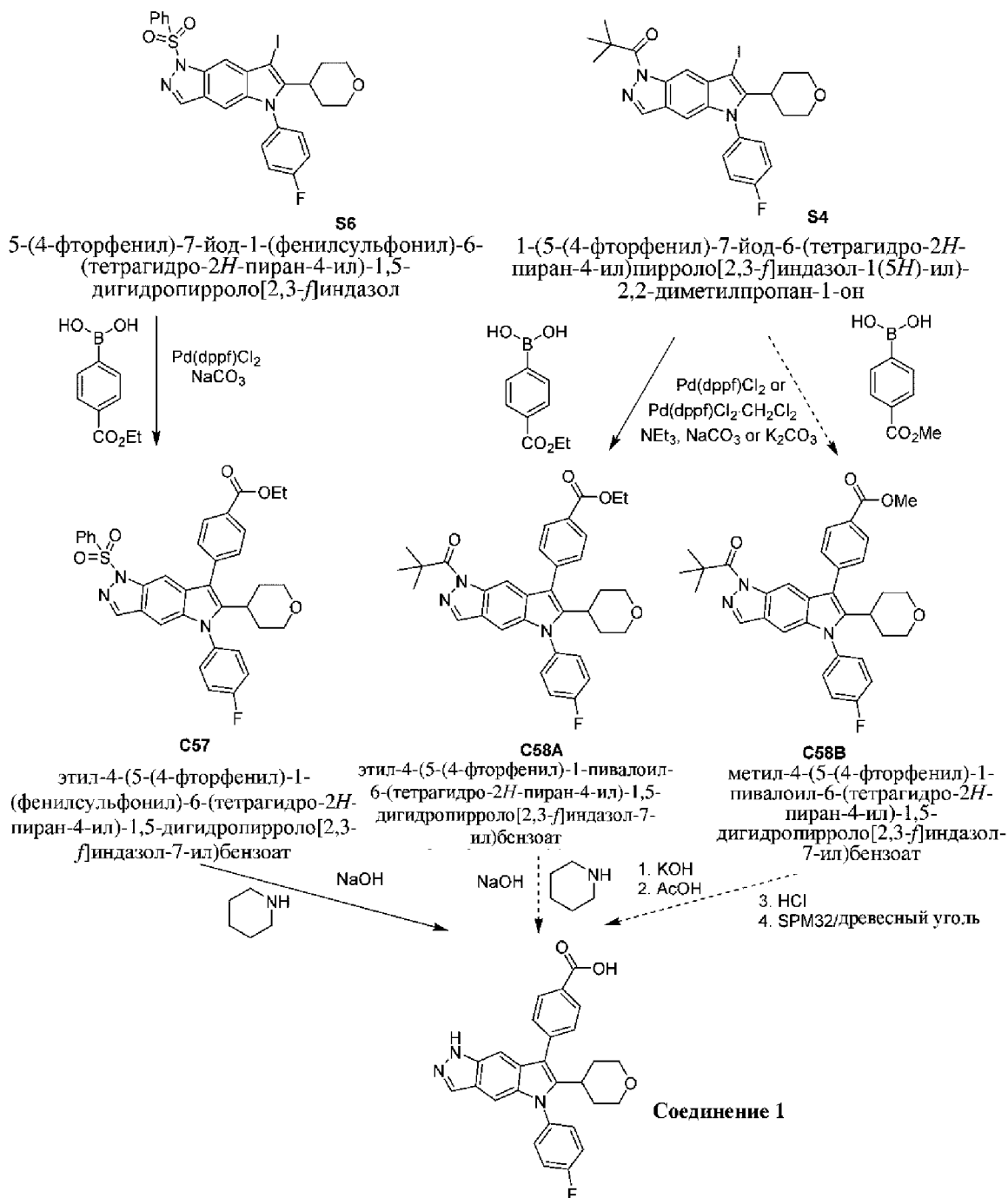
*Стадия 4. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-ил]пирроло[2,3-*f*]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (S4)*

[00232] В реактор А в атмосфере азота добавляли 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-он **C14** (4,75 кг) и CH_2Cl_2 (29 л). Включали мешалку и температуру рубашки настраивали на -10°C . Раствор охлаждали до $\leq 5,0^\circ\text{C}$ и добавляли N-йодсукцинимид (2,73 кг) тремя равными порциями. При $3,0^\circ\text{C}$ добавляли 1-ю порцию и наблюдали экзотермическую реакцию до $4,1^\circ\text{C}$. Через 19 мин. температуру реакционной смеси понижали до $0,9^\circ\text{C}$. Добавляли 2-ю порцию при $0,9^\circ\text{C}$ с экзотермической реакцией до $2,3^\circ\text{C}$. Через 15 мин. температуру реакционной смеси понижали до $1,4^\circ\text{C}$. Добавляли 3-ю порцию при $1,4^\circ\text{C}$ с экзотермической реакцией до $2,1^\circ\text{C}$. Загружали CH_2Cl_2 (1 л) в реактор А с прополаскиванием N-йодсукцинимида. Температуру рубашки устанавливали на 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин. при конечной температуре реакционной смеси, составляющей $3,2^\circ\text{C}$. В контейнер загружали пентагидрат тиосульфата натрия (0,85 кг) и воду (14,5 л). Содержимое смешивали с получением раствора. Раствор тиосульфата натрия (комнатная температура) загружали порциями в реакционный раствор ($3,4^\circ\text{C}$, температура рубашки составляла 0°C) за 8 мин. с наблюдением экзотермической реакции до $11,6^\circ\text{C}$. Смесь нагревали до 20°C , перемешивали в течение 15 мин. Мешалку выключали для обеспечения разделения фаз в течение 35 мин. Водную фазу удаляли и обратно экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (5 л). Смесь перемешивали в течение 10 мин. при 20°C и мешалку выключали. Фазы отстаивались в течение 10 мин., и водную фазу удаляли. Органические фазы объединяли и загружали обратно в реактор А. Включали мешалку. В контейнер загружали KHCO_3 (0,90 кг) и воду (14,1 л). Содержимое смешивали с получением раствора. Добавляли водн. раствор KHCO_3 в реактор А и перемешивали в течение 10 мин. при 20°C . Мешалку выключали, и образовывалась эмульсия. Фазы разделялись в течение ночи, и водную фазу удаляли. Органическую фазу загружали обратно в реактор и прополаскивали с помощью CH_2Cl_2 (1 л). В контейнер загружали NaCl (3,0 кг) и питьевую воду (12,0 л). Содержимое смешивали до растворения и солевой раствор переносили в реактор А. Содержимое реактора А смешивали в течение 10 мин. при 20°C . Мешалку останавливали, и образовывалась эмульсия. После осаждения в течение 2 ч. удаляли большую часть нижней органической фазы на основе CH_2Cl_2 , после чего оставалось приблизительно 18 л эмульсии. Добавляли воду (7,5 л) в реактор А при медленном перемешивании (50 об./мин.), что обеспечивало разбавление промывочной жидкости, представляющей собой солевой раствор, с 20 вес. % до примерно 12 вес. %. Фазы разделяли за 20 мин. и удаляли нижний слой на основе CH_2Cl_2 . Органическую фазу разделяли пополам и концентрировали в двух колбах. Содержимое каждой колбы концентрировали до 5 объемов. В каждую колбу загружали порциями MeOH (10 л) и перегоняли до 4 объемов. В каждую колбу загружали MeOH (4 л) и перегоняли до 2 объемов. Содержимое каждой колбы охлаждали до $0-5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1,5 ч. Содержимое двух колб объединяли в один фильтр и быстро фильтровали. Осадок на фильтре промывали при $0-10^\circ\text{C}$ с помощью MeOH (2×5 л) и быстро фильтровали. Осадок на фильтре обезвоживали в течение 1 ч. в ходе вакуумной фильтрации и затем загружали

на сушильные лотки. Твердое вещество высушивали в течение ночи при 45°C на сушильных лотках с получением **S4** в виде коричневого твердого вещества (5,75 кг, сольват 8,98 вес. %).

Схема 3

Часть С. Синтез соединения 1



Получение 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение 1) из **S6**

Стадия 1. Синтез этил-4-[1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата (**C57**)

[00233] Смесь 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола **S6** (103,8 г, 172,6 ммоль), (4-этоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (67 г, 345,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (6,4 г, 7,8 ммоль) и Na₂CO₃ (270 мл 2 М раствора, 540 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) продували азотом в течение 20 мин., затем нагревали при 90°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Celite®, промывали с помощью EtOAc (500 мл). Фильтрат концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Добавляли EtOAc (1 л) и воду (300 мл). Органический слой отделяли и фильтровали через Celite®. Затем органический слой промывали с помощью 1 М NaOH (300 мл × 2) и солевого раствора. Органический слой высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (200 мл) и раствор очищали с помощью хроматографии на силикагеле. (Колонка: 3 кг силикагеля; градиент: от 0 до 100% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого пенистого твердого вещества (~102 г). Добавляли ТВМЕ (550 мл) и обеспечивали перемешивание суспензии при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали (промывали с помощью 200 мл МТВЕ). Добавляли CH₂Cl₂ (300 мл) и EtOAc (400 мл) с получением прозрачного раствора, который обрабатывали смолой МР-ТМТ Pd (45 г), и обеспечивали перемешивание в течение ночи. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде белого твердого вещества (96 г, 89%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,33-8,22 (m, 2H), 8,15 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,10 (t, J=0,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,4, 1,3 Гц, 2H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,06 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,49 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (dd, J=11,4, 3,5 Гц, 2H), 3,22 (t, J=11,0 Гц, 2H), 3,05 (ddd, J=12,2, 8,9, 3,3 Гц, 1H), 1,83 (qd, J=12,6, 4,3 Гц, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,49 (t, J=7,1 Гц, 3H). LCMS *масса/заряд* 624,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 4-[5-(4-Фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойная кислота (соединение 1)

[00234] Добавляли пиперидин (54 мл, 546,0 ммоль) и NaOH (1350 мл 1 М раствора, 1,350 моль) в раствор этил-4-[1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата **C57** (170 г, 272,6 ммоль) в THF (1800 мл) и MeOH (1800 мл) и смесь нагревали до 50°C в течение 3,5 ч. После охлаждения добавляли HCl (700 мл 2 М раствора, 1,40 моль) для регулирования смеси до pH=2. Объем растворителя уменьшали (на ~3 л) путем концентрирования *in vacuo*. Светло-желтый осадок отфильтровывали, промывали осадок на фильтре водой (×3), с помощью ТВМЕ (250 мл × 2) и EtOAc (250 мл × 2). Твердый осадок на фильтре высушивали в вакууме. Затем твердое вещество растворяли в EtOAc (1,2 л) и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Удаляли ~600 мл растворителя путем концентрирования в вакууме. Добавляли дополнительно 600 мл EtOAc и повторяли процесс нагревания с обратным холодильником в течение 10 мин. с последующим удалением 1 л растворителя. Наконец, добавляли EtOAc (1 л) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения в течение ночи полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью EtOAc (1 л). Затем данное твердое вещество высушивали в вакууме при 60°C в течение 4 ч. с получением продукта в виде белого твердого вещества (97,4 г, 78%). ¹H

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,01 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,17-8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,69-7,58 (m, 4H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,73 (dt, J=11,2, 3,1 Гц, 2H), 3,20-2,92 (m, 3H), 1,66 (h, J=4,2 Гц, 4H). LCMS масса/заряд 456,0 [M+H]⁺.

Получение 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение 1) из S4

Стадия 1. Синтез этил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата (C58)

[00235] Смесь 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она **S4** (1,0 г, 1,83 ммоль), (4-этоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (556,9 мг, 2,87 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (76,3 мг, 0,09 ммоль) помещали в атмосферу азота. Добавляли 1,4-диоксан (8,8 мл) и карбонат натрия (3,2 мл 2 М раствора, 6,4 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 30 мин. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% EtOAc в CH₂Cl₂) получали светлое желтовато-коричневое твердое вещество. Добавляли минимальное количество Et₂O и гептана к твердому веществу и отфильтровывали белый твердый осадок. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (примерно 25 мл). Добавляли смолу МР-ТМТ (1,1 г) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Смолу отфильтровывали и фильтрат концентрировали in vacuo с получением продукта в виде белого твердого вещества (681,7 мг, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (dd, J=8,0, 4,9 Гц, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,48 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,86 (dd, J=11,3, 4,2 Гц, 2H), 3,23 (t, J=11,7 Гц, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,64 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,48 (t, J=7,1 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 568,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение 1)

[00236] Добавляли NaOH (6 мл 1 М раствора, 6,0 ммоль) и пиперидин (260 мкл, 2,629 ммоль) в раствор этил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата **C58** (682 мг, 1,20 ммоль) в THF (14 мл) и MeOH (7 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали и остаток повторно растворяли в минимальном количестве воды. Добавляли HCl (6 мл 1 М раствора, 6,0 ммоль), и образовывался осадок. Твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью избытка воды с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (455,7 мг, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,7 Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (t, J=7,3 Гц, 4H), 7,51 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,73 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 4H). LCMS масса/заряд 456,4 [M+H]⁺.

Альтернативный пример получения 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение 1) из S4

Стадия 1. Синтез этил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-

тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата (С58)

[00237] В реактор А в атмосфере азота добавляли S4 (5,42 кг), 4-метоксикарбонилбензолбороновую кислоту (1,786 кг), Na₂CO₃ (2,986 кг), 1,4-диоксан (36 л) и питьевую воду (12,5 л). Включали мешалку и реактор А дегазировали с помощью одного цикла вакуум/азот. Азот барботировали через нижнюю часть реакционной смеси при перемешивании при комнатной температуре, при этом отводили азот через верхнюю часть реактора в течение 1 ч. Загружали аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,186 кг) в виде твердого вещества в реактор А. 1,4-Диоксан (1 л) дегазировали (барботирование азотом в течение 5 мин.) и применяли для смывания твердых веществ со стенок реактора А. Реактор А нагревали до 74°C - 78°C в течение 3,5 ч. Затем реакцию проводили при 20°C в течение ночи и затем нагревали до 38,1°C. Добавляли питьевую воду (24 л) в реактор А в течение 18 мин., при этом поддерживали температуру на уровне от 36,0°C до 38,1°C. Взвесь охлаждали до 20°C в течение 2,5 ч. и фильтровали (время фильтрования 25 мин.). Осадок на фильтре промывали питьевой водой (2 л × 2) и затем обезвоживали в течение ночи. Загружали влажный твердый осадок на фильтре и CH₂Cl₂ (25 л) в реактор А. В контейнер загружали NaCl (1,1 кг) и питьевую воду (9,9 кг). Содержимое перемешивали для растворения NaCl. Солевой раствор загружали в реактор А. Включали мешалку и содержимое реактора А перемешивали при 22°C в течение 15 мин. Мешалку останавливали, и слои разделялись в течение 22 мин. Органический слой удаляли (не наблюдали эмульсию). Водный слой обратно экстрагировали путем загрузки CH₂Cl₂ (5 л) в реактор А. Включали мешалку и перемешивали в течение 15 мин. Мешалку останавливали, и фазы отстаивались в течение 15 мин. Слой на основе CH₂Cl₂ удаляли и объединяли с 1-м слоем на основе CH₂Cl₂. В реактор В загружали древесный уголь (1 кг) и раствор продукта С58 в CH₂Cl₂. Включали мешалку и перемешивали при комнатной температуре в течение 23,5 ч. На фильтр укладывали слой Celite® и содержимое реактора В фильтровали через фильтр с Celite®. Осадок на Celite® промывали с помощью CH₂Cl₂ (6 л). Концентрировали раствор CH₂Cl₂ до 2,5 объемов путем вакуумной перегонки в две отдельные колбы. В каждую колбу при вращении загружали гептаны (7 л), что обуславливало образование густой взвеси. Обе колбы выдерживали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали содержимое до 4 объемов. Каждую колбу охлаждали до 0-5°C и вращали в течение 1 ч. Содержимое каждой колбы объединяли и фильтровали. Осадок на фильтре промывали раствором CH₂Cl₂:гептаны (1:5). Твердые вещества загружали на лотки и высушивали при 50°C в вакуумной печи в течение 3 дней с получением продукта С58 в виде коричневого твердого вещества (5,3 кг, выход 88%, 8,0 вес. % сольвата с 1,4-диоксаном).

Стадия 2. Синтез 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение 1)

Часть А. Гидролиз

[00238] В реактор А в атмосфере азота добавляли этил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-

ил]бензоат (**C58**) (5,2 кг), этанол (26 л, 5 об.), воду (14,3 л, 2,7 экв.) и 45% КОН (6,12 кг, 49,1 моль, 5,2 экв.). Включали мешалку и реакционную смесь нагревали до 70-75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®. Реактор А ополаскивали этанолом (5 л, 1 об.) и применяли для ополаскивания Celite®. В реактор А добавляли уксусную кислоту (2,968 кг, 49,5 моль, 5,2 экв.) и воду (17 л, 3,3 об.). Смесь уксусная кислота/вода нагревали до 46°C и перемешивали при 200 об./мин. Добавляли раствор **C58** в этаноле за 22 мин. в смесь уксусная кислота/вода с получением мелкодисперсной взвеси. Температура составляла 46,3°C, и pH составлял 6,36. Добавляли уксусную кислоту (1,176 кг, 19,7 моль, 2 экв.), и pH, измеренный с помощью pH-зонда, составлял 5,86. Температуру рубашки настраивали согласно следующему профилю: удерживание на уровне 50°C в течение 9 ч., охлаждение до 20°C и удерживание на уровне 20°C в течение ночи. Взвесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. перед фильтрованием. Взвесь фильтровали в течение 24 ч. Загружали воду для промывания осадка на фильтре (16 л, 3 об.), который фильтровали дополнительно в течение суток с получением соединения 1 в виде калиевой соли (коричневое твердое вещество, выход примерно 80%).

Часть В. Образование свободной кислоты

[00239] В реактор А добавляли влажную калиевую соль 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1Н-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение 1) (3,4 кг). Добавляли питьевую воду (44 л) в реактор А и включали мешалку. Смесь перемешивали сначала медленно, а затем при 133 об./мин. с получением тонкой взвеси. В реактор А загружали 1 М HCl (7,4 л) (избыток 0,1 эквивалента на основе 80% выделенного выхода калийной соли соединения 1). Перемешивание поддерживали в течение 3 ч. при 25°C и затем оставляли в течение ночи. Смесь фильтровали на двух фильтрах путем разделения партии пополам. После фильтрования в течение 8 ч. осадок на фильтре промывали питьевой водой (2 л) для каждого фильтра. Фильтрование продолжали в течение ночи и осадок на фильтре высушивали путем вакуумной фильтрации в течение 20 ч. Соединение 1 высушивали в вакууме в течение 2 дней при 50°C и затем в течение 2 дней при 30°C с получением продукта (свободная кислота) в виде коричневого твердого вещества (3,4 кг, выход 80%).

Часть С. Акцептирование палладия

[00240] В реактор А в атмосфере азота загружали соединение 1 (3,4 кг, 7,47 моль), MeTHF (34 л), PhosphonicsS SPM32 (0,686 кг) (PhosphonicsS SPM32=3-меркаптопропилэтилсульфид-диоксид кремния, функционализированный диоксид кремния, который является акцептором металлов) и углерод (0,682 кг). Смесь нагревали до 68°C в течение 17 ч. при перемешивании. Смесь охлаждали до 43°C и фильтровали через фильтр, покрытый слоем силикагеля толщиной 2 дюйма. Диоксид кремния прополаскивали с помощью MeTHF (6 л). Проводили 2-ю обработку путем загрузки SPM32 (0,68 кг), углерода (0,681 кг) и фильтрата соединения 1 в MeTHF в реактор объемом 100 л в атмосфере азота. Применяли MeTHF (4 л) для способствования переносу

раствора на основе соединения 1 в MeTHF обратно в реактор. Начинали перемешивание и смесь нагревали до 68°C. Смесь перемешивали в течение 23 ч., охлаждали до 50-60°C и фильтровали, как описано выше. Данный способ повторяли дополнительно два раза. Фильтрат фильтровали через фильтр с размером ячеек 0,2 микрона в колбу для роторного испарителя и концентрировали с получением влажного твердого вещества. Добавляли EtOH (8 л) и вакуумную перегонку продолжали с получением твердого вещества. Твердое вещество высушивали в вакууме при 50°C в течение ночи с получением соединения 1 (1,95 кг, 8% сольвата с этанолом).

Часть D. Процедура высушивания

[00241] В колбу, содержащую соединение 1 (1,95 кг, 8 вес. % сольват с этанолом) добавляли безводный CH₂Cl₂ (10 л). Смесь перегоняли в вакууме с получением вязкой взвеси. Добавляли CH₂Cl₂ (10 л) и смесь снова перегоняли в вакууме с получением влажного твердого вещества. Добавляли CH₂Cl₂ (10 л) с получением взвеси. Взвесь переносили в реактор А и применяли дополнительное количество CH₂Cl₂ (10 л) для переноса остаточного содержимого колбы в реактор А. Включали мешалку и взвесь нагревали до 37°C и выдерживали в течение 2 ч. при 35-37°C. Затем взвесь охлаждали до 18°C за 30 мин. и выдерживали на уровне 18°C в течение 30 мин. Взвесь фильтровали и промывали с помощью CH₂Cl₂ (2 л × 2) при комнатной температуре в течение 2 ч. Фильтрованный твердый материал загружали на лотки и высушивали в вакуумной печи при 70°C в течение ночи. Твердые вещества измельчали до мелкодисперсного порошка и высушивали дополнительно в течение 4 ч. с получением соединения 1 в виде бежевого твердого вещества (1,36 кг, выход 72%, с поправкой на сольват с EtOH, и 0,4% воды).

*Альтернативный пример получения 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил]-1Н-пирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение 1)*

Стадия 1. Синтез 5-бром-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-1Н-индазола (C2)

[00242] Дозировали 5-бром-6-йод-1Н-индазол (C1) (45,0 г, 139,35 ммоль, 1 экв.) в этаноле (270 мл, 6 об.). Загружали триметил((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)силан (27,95 г, 153,28 ммоль, 1,1 экв.) и 40% вес/об. раствор гидроксида калия (41,05 мл, 292,63 ммоль, 2,1 экв.).

[00243] Реактор несколько раз дегазировали и продували азотом. В реакционную смесь добавляли бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (0,978 г, 1,39 ммоль, 0,01 экв.) и йодид меди (1,34 г, 6,97 ммоль, 0,05 экв.). Реактор несколько раз дегазировали и продували азотом. Нагревали реакционную смесь до 75°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и загружали DCM (270 мл, 6 об.) с последующей загрузкой водного раствора хлорида аммония [9,2 вес. %] (270 мл, 6 об.). Останавливали перемешивание и слои разделяли. Промывали органический слой водным раствором хлорида аммония [9,2 вес. %] (270 мл, 6 об.). Загружали хлороводород [0,125 М] (60 мл, 0,054 экв.) в реактор, содержащий органический слой, с достижением рН, составляющего 5-6, и перемешивали не менее 30 минут. Останавливали перемешивание и слои разделяли.

Промывали органический слой водным раствором NaCl [8,7 вес. %] (270 мл, 6 об.). Перегоняли органический слой, загружали DCM (270 мл, 6 об.) и продолжали перегонку, повторяли дважды. Нагревали полученную взвесь с обратным холодильником и добавляли циклогексан [90 мл, 2 об.]. Охлаждали реакционную смесь до 20°C за 5 часов. Фильтровали взвесь и ополаскивали реактор смесью DCM/циклогексан 1:1 [1 об.]. Высушивали влажный отфильтрованный осадок в вакуумной печи при 45°C с выпуском азота. Выделяли продукт, представляющий собой 5-бром-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-1Н-индазол (**C2**), с выходом 80%.

[00244] Примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые могут применяться на стадии 1, как описано выше, являются следующими.

Растворители: спиртовые растворители, такие как 1-бутанол, изопропиловый спирт (IPA), смеси THF/спирт, MeTHF/спирты;

основание: NaOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ NaOtBu, KOtBu;

катализаторы: Pd(PPh₃)₄;

реакция без палладия с применением CuI или CuI/PPh₃ и KOH в качестве основания;

реакция в DMF/с DBU в качестве основания с H₂O в качестве катализатора.

Стадия 2. Синтез 5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазола (C13)

[00245] Добавляли *трет*-бутоксид натрия, 97% (99,2 г, 1032,2 ммоль, 2,1 экв.), в реактор, содержащий этанол (900 мл, 6 об.). Раствор несколько раз дегазировали и барботировали азотом. Добавляли 5-бром-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-1Н-индазол (**C2**) (150 г, 193,99 ммоль, 1 экв.) и 4-фторанилин (60,08 г, 52,22 мл, 540,67 ммоль, 1,1 экв.). Применяли 3 раза цикл вакуумирования и продувания азотом.

[00246] Добавляли хлор(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (11,796 г, 17,203 ммоль, 0,035 экв.) и дегазировали и продували азотом не менее 3 раз. Нагревали реактор до 65°C. После завершения реакции добавляли уксусную кислоту (140,2 г, 133,65 мл, 2334,7 ммоль, 4,75 экв.) при 60°C и продолжали перемешивать в течение не менее 3 часов. После завершения реакции охлаждали реактор до 20°C и в реактор добавляли NaOH [0,5 M] (900 мл, 6 об.) и DCM (600 мл, 4 об.). Останавливали перемешивание и слои разделяли. Водный слой обратно экстрагировали с помощью DCM. Объединяли органические слои и перегоняли органический раствор до 3 объемов. В реактор загружали DCM (900 мл, 6 об.) и продолжали перегонку; процесс повторяли еще два раза. Нагревали реактор до 38°C и добавляли *n*-гептан (450 мл, 3 об.) за 2 часа. Охлаждали реактор до 20°C за 3 часа. Фильтровали взвесь и прополаскивали влажный отфильтрованный осадок смесью DCM/*n*-гептан в соотношении 1:1 (1 объем). Высушивали влажный отфильтрованный осадок в вакуумной печи, установленной на 45°C. Выделяли продукт, представляющий собой 5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол (**C13**), с выходом 85%.

[00247] Примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые могут применяться на стадии 2, как описано выше, являются следующими.

Растворители: спиртовые растворители, такие как 1-бутанол, трет-бутанол, изопропиловый спирт (IPA), tAmOH, THF, MeTHF, CPMe, толуол, DMF, ACN, DMA, диглим;

основание: NaOH, K₃PO₄, K₂CO₃, NaOtBu, KOtBu; NaOEt;

катализаторы (в целом все поколения катализаторов должны быть подходящими): Pd(tBu)XPhos G1-4 (тестировали); (PdOAc)₂ Pd(циннамил)Cl₂ с лигандами: BrettPhos, SPHos, XPhos, XantPhos, dppf, JosiPhos; cataCXium[®] А (примечание: циклизация N-(4-фторфенил)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-1H-индазол-5-амин до 5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазола;

реагенты: кислоты, кислоты Льюиса, такие как соли меди, и нагревание.

Стадия 3. Синтез 1-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (C14)

[00248] Растворяли 5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол (C13) (367,5 г, 1,09 моль, 1 экв.) в THF (5,15 л, 14 об.). Охлаждали реактор до -6°C и добавляли KOtBu [2 M в THF] (0,71 л, 1,3 экв.). Перемешивали раствор в течение не менее 20 минут. Добавляли триметилацетилхлорид (0,193 л, 1,43 экв.) в реактор при -6-0°C и перемешивали содержимое в течение 1 часа при 0°C. После завершения реакции реактор нагревали до 18-20°C за 1 час. В реактор добавляли водный раствор NaHCO₃ (101 г, 1,1 экв. 1,5 л, 4 об. воды) и MtBE (1,5 л, 4 об.). Перемешивали содержимое в течение не менее 30 минут при 20°C. Останавливали перемешивание и разделяли слои. Получали водный раствор NaCl путем перемешивания NaCl (301 г, 4,7 экв.) в очищенной воде (1,5 л, 4 об.). Добавляли водный раствор NaCl к органическому слою и перемешивали в течение не менее 30 минут. Останавливали перемешивание и слои разделяли. В реактор добавляли смолу MP-TMT (73,5 г, 20 вес. %), реактор нагревали до 50°C и перемешивали в течение не менее 12 часов. Фильтровали содержимое реактора через слой целита и целит промывали с помощью MtBE (0,7 л, 2 об.). Перегоняли органический фильтрат до 2-3 объемов. В реактор добавляли метанол (0,91 л, 2,5 об.) и реактор нагревали до 60°C. Перемешивали в течение 1 часа и в реактор добавляли метанол (0,184 л, 0,5 об.). Охлаждали содержимое до 40°C. Перемешивали содержимое в течение 1 часа при 40°C. Добавляли метанол (1,64 л, 4,5 об.) за 4 часа. Охлаждали содержимое до 10°C за по меньшей мере 4 часа и выдерживали содержимое в течение по меньшей мере 18 часов при 10°C. Фильтровали партию и прополаскивали влажный отфильтрованный осадок смесью метанола (1,38 л, 3,75 об.) и THF (0,46 л, 1,25 об.). Высушивали влажный отфильтрованный осадок при 45°C в вакууме. Выделяли продукт, представляющий собой 1-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (C14), с выходом 80%.

[00249] Примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые могут применяться на стадии 3, как описано выше, являются следующими.

Растворители: MeTHF, DCM;

основание: Li-/Na-/KOtBu, Na-/K-/LiOtAm.

Стадия 4. Синтез 1-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (S4)

[00250] Растворяли 1-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**C14**) (30,76 г, 73,3 ммоль, 1 экв., ключевой реагент) в метилхлориде (307,6 мл, 10 об.). Охлаждали реактор до -5°C и добавляли N-йодсукцинимид (18,23 г, 76,99 ммоль, 1,05 экв.) при $-5,0-0^{\circ}\text{C}$. Перемешивали реакционную смесь при -5°C в течение не менее 30 минут. После завершения реакции добавляли водный раствор тиосульфата натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 9 г, 0,037 ммоль, 0,5 экв. в очищенной воде (0,1 л, 2,4 об.)) в реакционную смесь при 0°C . Перемешивали содержимое в течение не менее 30 минут при 0°C с последующим нагреванием до 20°C . Останавливали перемешивание и разделяли слои. Добавляли водный раствор NaHCO_3 (NaHCO_3 8,7 г, 0,1 ммоль, 1,3 экв., растворенный в очищенной воде (0,12 л, 3,7 об.)) к органическому слою. Перемешивали в течение не менее 30 минут, останавливали перемешивание и слои разделяли. Добавляли водный раствор NaCl (NaCl 20 г, 0,34 ммоль, 4,7 экв.) в очищенной воде (133 мл, 4,3 об.). Перемешивали в течение не менее 30 минут, останавливали перемешивание и разделяли слои. Перегоняли органический слой до 2-3 объемов. В реактор добавляли THF (0,15 л, 5 об.) и перегоняли до 2-3 объемов, повторяли 2-3 раза. В реактор добавляли THF (не более 2 объемов) с получением всего 4 объемов. Нагревали взвесь до внутренней температуры, составляющей $56-58^{\circ}\text{C}$. В реактор добавляли MeOH (0,061 л, 2 об.) при 56°C в течение 1 часа. Охлаждали содержимое реактора до 52°C и перемешивали в течение не менее 30 минут. В реактор добавляли MeOH (0,25 л, 8 об.) за 3 часа при 52°C . Охлаждали взвесь до 20°C со скоростью $5^{\circ}\text{C}/\text{ч}$. Перемешивали содержимое реактора при 20°C в течение не менее 30 минут. Фильтровали взвесь и прополаскивали влажный отфильтрованный осадок с помощью MeOH (0,03 л, 1 об.); высушивали влажный отфильтрованный осадок в вакууме при 60°C . Выделяли продукт, представляющий собой 1-(5-(4-фторфенил)-7-йод-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**S4**), с выходом 90%.

[00251] Примеры альтернативных растворителей, которые можно применять на стадии 4, как описано выше, представляют собой THF, MeTHF, CAN, EtOAc, DMF, дихлорэтан (DCM).

Стадия 5. Синтез метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-тивалоил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоата (C58)

[00252] В реактор добавляли 1-(5-(4-фторфенил)-7-йод-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**S4**) (10,0 г, 18,3 ммоль, 1,0 экв.), 4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (3,80 г, 21,1 ммоль, 1,15 экв.) и тетрагидрофуран (100 мл, 10 об.) и начинали перемешивание. Получали раствор карбоната калия в воде путем добавления карбоната калия (8,11 г, 58,7 ммоль, 3,2 экв.) к воде (70 мл, 7 об.) при 25°C в отдельном сосуде. Смесь дезоксигенировали с применением

трех циклов вакуум - азот. В реактор добавляли водный раствор карбоната калия. Полученную двухфазную смесь дезоксигенировали с помощью трех последовательных циклов вакуум - азот. В отдельном сосуде добавляли триэтиламин (74 мг, 0,73 ммоль, 0,04 экв.) к смеси Pd(dppf)Cl₂ (0,30 г, 0,37 ммоль, 0,020 экв.) и тетрагидрофурана (10 мл, 1 об.). Смесь дезоксигенировали с применением трех циклов вакуум - азот и перемешивали ее в течение ~1-2 ч. В реактор добавляли взвесь катализатора, затем прополаскивали с помощью дополнительного количества тетрагидрофурана (10 мл, 1 об.) [всего тетрагидрофурана (120 мл, 12 об.) в реакционной смеси] и проводили три дополнительных цикла вакуум - азот. Нагревали реакционную смесь до 65°C. После завершения реакции охлаждали содержимое реактора до 55°C и разделяли слои. В реактор добавляли тетрагидрофуран (180 мл, 18 об.) и целит (100 вес. %, 10,00 г) и перемешивали при 55°C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и прополаскивали осадок на фильтре тетрагидрофураном (20 мл, 2 об.). В реактор загружали SEM26 (2 г; 20 вес. %) и нагревали смесь до 30-35°C в течение не менее 18 часов. Фильтровали реакционную смесь. Перегоняли фильтрат до 5 объемов. Добавляли THF (150 мл, 15 об.) и перегоняли до ~7-8 объемов. Нагревали содержимое реактора до 60-65°C. Охлаждали содержимое реактора до 50°C. Добавляли этанол (140 мл, 14 об.) за 2-3 часа при 50°C и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Охлаждали смесь до 10°C со скоростью 5°C/ч. Перемешивали взвесь при 10°C в течение не менее 1 ч. и смесь фильтровали. Прополаскивали влажный отфильтрованный осадок этанолом (20 мл, 2 × 1 об.). Высушивали твердые вещества в вакууме при 65°C в течение не менее 12 ч. Выделяли продукт, представляющий собой метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоат (**C58**), с выходом 80%.

[00253] Примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые могут применяться на стадии 5, как описано выше, являются следующими.

Растворители: диоксан, MeTHF, IPA, толуол, ACN, DMSO, EtOH;

катализатор: монодентатные лиганды: PCy₃P(tBu)₃, DavePhos, SPhos Pd(PPh₃)₂Cl₂, Xphos, CataCXium; Pd(AmPhos)Cl₂, RuPhos;

бидентатные лиганды: Pd(dippf)Cl₂, Pd(dtbpf)Cl₂, Pd(DPEPhos)Cl₂, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, Pd(Xantphos)Cl₂, Pd(dppb)Cl₂;

основание: K₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄.

Стадия 6. Необязательная процедура перекристаллизации для удаления остаточного арильного димера

[00254] В реактор загружали метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоат. Добавляли THF (9 об.) и нагревали содержимое реактора до 60°C. Охлаждали содержимое реактора до 50°C. Добавляли этанол (18 об.) за 2-3 часа. Перемешивали полученную негустую взвесь при 50°C в течение 30 мин. Охлаждали взвесь до внутренней темп., составляющей 10°C, со скоростью 5°C/ч. Перемешивали взвесь при 10°C в течение не менее 1 ч. Фильтровали смесь.

[00255] Прополаскивали влажный отфильтрованный осадок этанолом (2 × 1-2 об.) л (2 × 1-2 об.). Высушивали твердые вещества в вакууме при 65°C в течение не менее 12 ч. Выделяли продукт, представляющий собой метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоат, с выходом 85%.

[00256] В реактор добавляли метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоат (**C58**) (25,1 г, 45,337 ммоль, 1 экв., ключевой реагент) и THF (326,3 мл, 13 об.). В реактор добавляли гидроксид натрия [2 н.] (5,44 г, 68,0 мл, 136,01 ммоль, 3 экв.) и нагревали до 58°C. После завершения реакции охлаждали реактор до 20°C. В реактор добавляли воду (75,3 мл, 3 об.), уксусную кислоту (10,89 г, 10,38 мл, 181,35 ммоль, 4 экв.) и 2-МеTHF (251 мл, 10 об.) и перемешивали в течение не менее 30 минут. Останавливали перемешивание и слои разделяли. К органическому слою добавляли воду (75,3 мл, 3 об.) и экстрагировали. Слои разделяли и добавляли 6,5 вес. % водный раствор хлорида (NaCl 8,2 г, 0,14 ммоль, 3,1 экв.) в воде (0,120 л, 4,7 об.) в органический слой. Перемешивали в течение не менее 30 минут, затем останавливали перемешивание и слои разделяли. Перегоняли органический слой до 2-3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,176 мл, 7 об.) и продолжали перегонку. Добавляли EtOH (0,150 л, 6 об.) и воду (25,1 мл, 1 об.) и перегоняли взвесь до 2-3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,150 л, 6 об.) и воду (25,1 мл, 1 об.) и продолжали перегонку до 3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,150 л, 6 об.) и воду (25,1 мл, 1 об.) и перемешивали в течение не менее 30 минут при 40°C. Реактор охлаждали до 20-25°C со скоростью 5°C/ч. Перемешивали содержимое реактора в течение по меньшей мере 30 минут при 20°C. Фильтровали взвесь и прополаскивали влажный отфильтрованный осадок смесью EtOH/H₂O 1:1 (50 мл, 2 об.). Переносили влажный отфильтрованный осадок в вакуумную печь, установленную на 66°C, и высушивали материал в течение не менее 12 часов. Выделяли продукт, представляющий собой 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойную кислоту (соединение 1), с выходом 90%.

[00257] Примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые могут применяться на стадии 6, как описано выше, являются следующими.

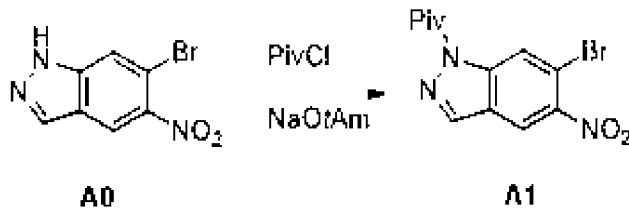
Растворители: MeTHF, EtOH, MeOH, IPA;

основание: LiOH, NaOH, KOH;

обработка: уксусная кислота, HCl.

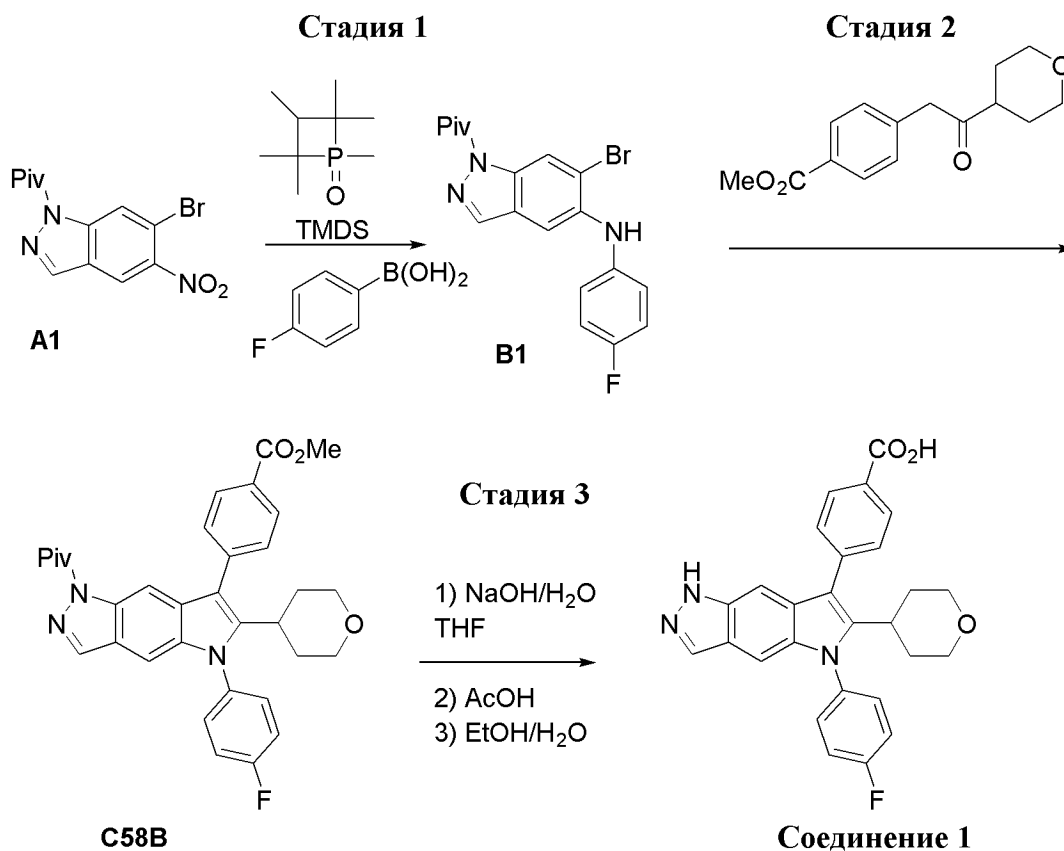
[00258] В некоторых вариантах осуществления способы для получения соединения 1 включают реакции, изображенные на схемах 4 и 5 ниже. На схеме 5 изображен крупномасштабный синтез соединения 1, в котором используется 1-(6-бром-5-нитро-1Н-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**A1**) в качестве исходного материала. Ожидается, что данный способ приведет к получению твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 100 кг. На схеме 4 изображено получение исходного материала **A1**.

Схема 4



[00259] К **A0**, что является коммерчески доступным (3,1 кг, 11,9 моль), в THF (35 л) при -26°C добавляли трет-амилат натрия (33,4 вес. % в THF, 4,55 кг, 13,8 моль) в течение 15 минут и смесь ополаскивали с помощью THF (300 мл). Смесь повторно охлаждали до -26°C на протяжении 15 минут и затем добавляли пивалоилхлорид (Piv-Cl) (1,75 кг, 14,5 моль) на протяжении 4 минут. Смесь промывали с помощью THF (300 мл). Смесь нагревали до 15°C на протяжении 55 минут и выдерживали в течение 30 минут. Добавляли раствор бикарбоната натрия (150 г) в воде (2 л) с последующим добавлением дополнительного количества воды (9 л). Полученную двухфазную взвесь концентрировали под вакуумом до объема ~ 25 л, затем разбавляли метанолом (11,2 л). Взвесь нагревали до 40°C в течение 30 минут, разбавляли водой (11,3 л) на протяжении 30 минут и затем охлаждали до комнатной температуры. Второй цикл из 3,1 кг **A0** проводили подобным образом. Две взвеси объединяли, фильтровали и промывали с помощью смеси метанол:вода 1:1 (20 л). Твердые вещества высушивали с помощью нагретого азота с получением **A1** (7,69 кг, 23,6 моль, 99%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

Схема 5



Стадия 1. Синтез 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (B1)

[00260] В реактор добавляли **A1** (15,3 г, 46,911 ммоль, 1 экв.). В реактор добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (8,533 г, 60,984 ммоль, 1,3 экв.). В реактор добавляли 1,2,2,3,4,4-гексаметилфосфетан-1-оксид (1,127 г, 7,037 ммоль, 0,15 экв.). В реактор добавляли толуол (153 мл, 0,307 М, 10 объемов). В реактор добавляли диметилсилилокси(диметил)силан (TMDS) (18,904 г, 24,873 мл, 0,76 г/мл, 140,733 ммоль, 3 экв.) при 18,5°C. Нагревали реакционную смесь до внутренней температуры 90°C. По завершению (около 7 часов, преобразование >97%), устанавливали внутреннюю температуру на 20°C. В реактор добавляли полунасыщенный водный раствор бикарбоната натрия (NaHCO₃) (76,5 мл, 0,613 М, 5 объемов) при 20-25°C. Добавляли тетрагидрофуран (THF) (2 объема, 30 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Перемешивание останавливали и обеспечивали разделение фаз. Органический слой промывали с помощью 5 объемов полунасыщенного солевого раствора. Органический слой затем перегоняли до 2 объемов. Добавляли THF и перегоняли до 1-2 объемов. Это повторяли 3 раза. Добавляли THF в общей сложности до 3 объемов. В реактор добавляли метанол (MeOH) (45,9 мл, 1,022 М, 3 объема). Полученную взвесь нагревали до внутренней температуры 55-60°C и затем охлаждали до 45-50°C с получением затравочного слоя. Добавляли MeOH (92 мл, 6

объемов) в течение 180 минут. Реактор охлаждали на протяжении 4 часов до 20-25°C. Взвесь фильтровали и реактор прополаскивали с помощью MeOH. Промывочную жидкость по каплям выливали на влажный отфильтрованный осадок. Затем влажный отфильтрованный осадок переносили в вакуумную печь и высушивали при 50°C с получением 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (**B1**) в виде бежевого твердого вещества, ожидаемый выход составлял 70%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,76 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,18-6,97 (m, 4H), 5,97 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,43 (d, J=0,8 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-тивалоил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидротирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоата (C58B)

[00261] В реактор добавляли **B1** (0,50 г, 1,28 ммоль, 1 экв.) и метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)бензоат (0,51 г, 1,95 ммоль, 1,5 экв.). В реактор добавляли карбонат калия, 325 меш (0,44 г, 2,5 экв.), и 2-метилтетрагидрофуран (2-Ме-ТНФ) (5 мл, 10 объемов). Реакционную смесь дегазировали азотом с применением 3 циклов вакуум/продувка. Добавляли бис(три-*трет*-бутилфосфин) Pd (0,033 г, 0,05 экв.) и реакционную смесь дегазировали азотом с применением 3 циклов вакуум/продувка. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 75°C. По завершению превращения внутреннюю температуру устанавливали на 20°C. В реактор добавляли воду (2,5 мл, 5 объемов) при 20-25°C и перемешивали в течение 15 минут. Перемешивание останавливали и обеспечивали разделение фаз. В реактор добавляли 0,1 н. HCl (2,5 мл, 5 объемов) при 20-25°C и перемешивали в течение 15 минут. Перемешивание останавливали и обеспечивали разделение фаз. Органический слой перегоняли до 2 объемов. Добавляли ТНФ (7 объемов) и полученный раствор перегоняли до 1-2 объемов, что повторяли 3 раза. Добавляли ТНФ в общей сложности до 15 объемов. В реактор добавляли целит (100 вес. %, 0,50 г) и взбалтывали содержимое при 55°C в течение 1 часа. Промывочный раствор на основе ТНФ (2 мл, 4 объема) нагревали до 45-50°C (при необходимости в отдельном реакторе). Реакционную смесь фильтровали и промывали несколько раз с помощью горячего ТНФ (каждое промывание равняется 1 мл, 2 объема). Фильтрат загружали вместе с промывочными жидкостями обратно в реактор. Смесь нагревали до 30-35°C. В реактор загружали 2-меркаптоэтилэтилсульфид-диоксид кремния (SEM26) (0,1 г; 20 вес. %). Смесь нагревали до внутренней температуры 30-35°C в течение не более 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и несколько раз промывали с помощью тетрагидрофурана (каждый раз промывание равняется 1 мл, 2 объема). Фильтрат загружали вместе с промывочными жидкостями обратно в реактор. Фильтрат концентрировали до минимального объема (~5 объемов). Добавляли ТНФ (7,5 мл, 15 об.) и снова удаляли летучие вещества до ~7-8 объемов. Содержимое реактора нагревали до внутренней температуры 60-65°C. Содержимое реактора охлаждали до 50°C. Добавляли этанол (7 мл, 14 об.) в течение 2-3 часов. Полученную негустую взвесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Взвесь охлаждали до внутренней температуры 10°C со скоростью 5°C/ч. Взвесь перемешивали при 10°C в течение не более 1 ч. Смесь фильтровали.

Содержимое реактора промывали два раза с помощью этанола (2×1-2 объема) и промывочную жидкость по каплям выливали на влажный отфильтрованный осадок. Влажный отфильтрованный осадок высушивали, пропуская воздух через фильтр, в течение не более 30 минут. Влажный отфильтрованный осадок из твердых веществ переносили в чашу для сушки. Твердые вещества высушивали под вакуумом (вентиляция азотом, 20 мм рт. ст.) при 65°C в течение 16 ч с получением метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоата (**C58B**) с выходом 70%.

Получение метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)бензоата

[00262] В реактор загружали метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоат (500 мг, 2,401 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (4,0 мл, 8 об.) с последующим добавлением третибутоксид калия (2,8 мл, 1,0 М, 1,2 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную взвесь переносили в раствор из оксан-4-карбонилхлорида (0,59 мл, 2 экв.) и тетрагидрофурана (1,0 мл, 1 об.). Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5,0 мл, 10 об.) и экстрагировали три раза этилацетатом (5,0 мл, 10 об.). Объединенные органические вещества промывали с помощью 50% насыщ. водного раствора хлорида натрия (10,0 мл, 20 об.), затем высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4-(1-метокси-1,3-диоксо-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропан-2-ил)бензоата. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,14 (td, J=12,1, 2,0 Гц, 2H), 2,69 (tt, J=11,1, 4,1 Гц, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H).

[00263] В реактор загружали метил-4-(1-метокси-1,3-диоксо-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропан-2-ил)бензоат (489 мг, 1,528 ммоль, 1 экв.), диметилсульфоксид (4,9 мл, 10 об.) и водный раствор хлорида натрия (0,68 мл, 4,5 М, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (4,9 мл, 10 об.) и экстрагировали три раза этилацетатом (4,9 мл, 10 об.). Объединенные органические вещества высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)бензоата. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,99 (dt, J=11,5, 3,5 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H).

Стадия 3. Синтез соединения 1

[00264] В реактор добавляли метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоат (**C58B**) (25,1 г, 45,337 ммоль, 1 экв., ключевой реагент) и THF (326,3 мл, 13 объемов). В реактор добавляли гидроксид натрия [2N] (5,44 г, 68,0 мл, 136,01 ммоль, 3 экв.) и нагревали до 58°C. По завершению реакции реактор охлаждали до 20°C. В реактор добавляли воду (75,3 мл, 3 объема), уксусную кислоту (10,89 г, 10,38 мл, 181,35 ммоль, 4 экв.) и 2-MeTHF (251 мл, 10 объемов) и перемешивали в течение не более 30 минут. Взбалтывание останавливали и

обеспечивали разделение слоев. К органическому слою добавляли воду (75,3 мл, 3 об.) и экстрагировали. Слои разделяли и к органическому слою добавляли водный 6,5 вес. % раствор хлорида натрия (NaCl 8,2 г, 0,14 ммоль, 3,1 экв.) в воде (0,120 л, 4,7 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение не более 30 минут, затем взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение слоев. Органический слой перегоняли до 2-3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,176 мл, 7 объемов) и продолжали перегонку. Добавляли EtOH (0,150 л, 6 объемов) и воду (25,1 мл, 1 объем) и взвесь перегоняли до 2-3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,150 л, 6 объемов) и воду (25,1 мл, 1 объем) и продолжали перегонку до 3 объемов. В реактор добавляли EtOH (0,150 л, 6 объемов) и воду (25,1 мл, 1 объем) и перемешивали в течение не более 30 минут при 40°C. Реактор охлаждали до 20-25°C при скорости 5°C/ч. Содержимое реактора перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут при 20°C. Взвесь фильтровали и влажный отфильтрованный осадок прополаскивали с помощью смеси EtOH/H₂O 1:1 (50 мл, 2 объема). Влажный отфильтрованный осадок переносили в вакуумную печь, настроенную на 66°C, и материал высушивали в течение не более 12 часов. Продукт, представляющий собой 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойную кислоту (соединение 1), выделяли с выходом 90%.

[00265] Примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые можно применять при превращении **C58B** в соединение 1, описанное выше, являются следующими.

Растворители: MeTHF, EtOH, MeOH, IPA;

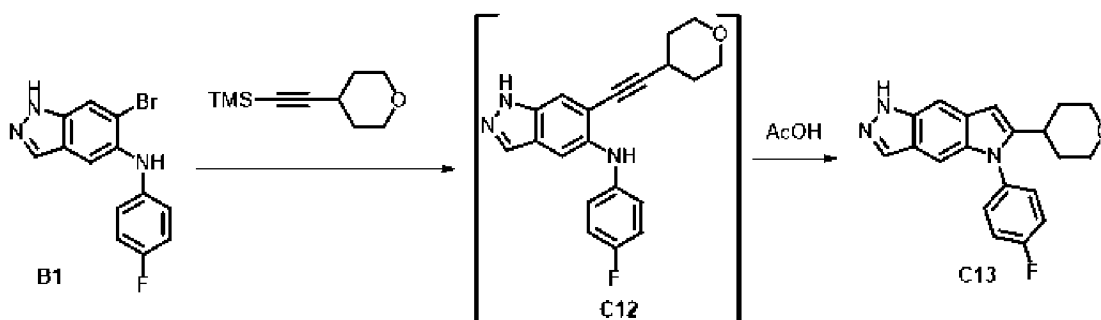
основание: LiOH, NaOH, KOH;

обработка: уксусная кислота, HCl.

Альтернативные примеры получения соединения 1 и промежуточного соединения C13

[00266] Промежуточное соединение, представляющее собой 1-(6-бром-5-((4-фторфенил)амино)-1H-индазол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (**V1**), описанный в примере 1, можно применять в качестве исходного материала для получения **C13**. Как изображено на схемах 1B - 1C, **C13** представляет собой основное промежуточное соединение в синтезе соединения 1. Соответственно, настоящее изобретение предусматривает альтернативные варианты получения соединения 1 и **C13**, где в качестве исходного материала используется **V1**, как изображено на схеме 6 ниже и как описано следующим образом:

Схема 6



[00267] В реактор загружали 6-бром-N-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-амин (6,3 г, 20,579 ммоль, 1 экв.), 99,9% йодид меди (0,274 г, 1,441 ммоль, 0,07 экв.) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,144 г, 0,206 ммоль, 0,01 экв.). В реакционную смесь загружали 2-пропанол (50,4 мл, 0,408 М, 8 об.) и начинали перемешивание. Систему вакуумировали и продували азотом три раза. Добавляли гидроксид калия (2,887 г, 7,216 мл, 40 вес./об. %, 51,448 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением триметил((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силана (4,878 г, 26,753 ммоль, 1,3 экв.). Систему вакуумировали и продували азотом три раза. Реакционную смесь нагревали до 75-80°C. После завершения реакции в смесь загружали уксусную кислоту (5,87 г, 5,596 мл, 1,049 г/мл, 97,752 ммоль, 4,75 экв.) и продолжали перемешивание при 75-80°C. После завершения реакции смесь охлаждали до 50°C и медленно добавляли воду (50,4 мл, 0,408 М, 8 об.). Реакционную смесь охлаждали до 23°C. Твердые вещества собирали путем фильтрации и влажный отфильтрованный осадок промывали водой. Материал высушивали в вакууме при 55°C. Выделяли 5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол с выходом 94%.

[00268] Примеры альтернативных реагентов и растворителей, которые можно применять при превращении **V1** в **S13**, являются следующими.

Растворители: другие спиртовые растворители, такие как 1-бутанол, этанол;
основание: NaOH.

[00269] Последующие стадии реакции для получения соединения 1 изображены на схемах 1В и 1С, а также описаны в международной заявке на патент № PCT/US2020/032832.

Получение формы А соединения 1

[00270] Метил-4-(5-(4-фторфенил)-1-пивалоил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензоат (25,1 г, 45,337 ммоль) растворяли в THF (326,3 мл, 13 об.). Добавляли гидроксид натрия [2 н.] (5,44 г, 68,0 мл, 136,01 ммоль, 3 экв.) и смесь нагревали до 55-60°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 20°C и в нее добавляли воду (75,3 мл, 3 об.) и уксусную кислоту (10,89 г, 10,38 мл, 181,35 ммоль, 4 экв.). Добавляли 2-MeTHF (251 мл, 10 об.) и проводили водную обработку. Органический слой промывали водой (75,3 мл, 3 об.) с последующим промыванием 6,5 вес. % раствором хлорида натрия, полученным посредством растворения NaCl (8,2 г, 0,14 ммоль, 3,1 экв.) в воде (0,120 л, 4,7 об.). Органический слой и раствор после замены растворителя перегоняли в этаноле. Добавляли смесь EtOH (0,150 л, 6 об.) и воды (25,1 мл, 1 об.) и продолжали перегонку; данную стадию повторяли один раз. В реактор добавляли EtOH (0,150 л, 6 об.) и воду (25,1 мл, 1 об.) и смесь перемешивали при 40°C. Смесь охлаждали до 20-25°C и продукт выделяли путем фильтрации. Соединение 1 высушивали в вакууме при 66°C с выпуском азота. Соединение 1 выделяли с выходом 90% при >99,8% площади.

Пример 2. Твердые формы соединения 1

[00270] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** XRPD проводили с помощью Panalytical X'Pert³ для порошковой XRPD в Si кювете с нулевым фоном. Положение 2θ калибровали относительно Si эталонного стандартного диска Panalytical.

Таблица 1. Параметры для теста с помощью XRPD

Параметры	Режим отражения
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, $K\alpha$ $K\alpha_1$ (Å): 1,540598, $K\alpha_2$ (Å): 1,544426, Соотношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50
Параметры настройки рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Фиксированная, $1/8^\circ$
Режим сканирования	Непрерывный
Диапазон сканирования ($^\circ 2$ -тета)	3-40
Время шага сканирования [с]	18,87
Размер шага ($^\circ 2$ -тета)	0,0131
Время проведения теста	4 мин. 15 с

[00271] **Твердофазный ЯМР (ssNMR):** Применяли спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с широким отверстием, оснащенный датчиком HFH 4 мм Bruker-Biospin. Образцы помещали в роторы ZrO_2 диаметром 4 мм и вращали при условии магического угла (MAS) со скоростью вращения, выставленной, как правило, на 12,5 кГц. Время релаксации протонов измеряли с применением эксперимента 1H MAS T_1 по восстановлению показателя соотношения релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления ^{13}C в эксперименте MAS с кросс-поляризацией (CP). Время релаксации фтора измеряли с применением эксперимента ^{19}F MAS T_1 по восстановлению показателя соотношения релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления ^{19}F в эксперименте MAS. Время контакта CP углерода в эксперименте СРMAS выставляли на 2 мс. Использовали импульс протона CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Соответствие углерода условию Хартманна-Хана оптимизировали на внешнем эталонном образце (глицин). Как спектры углерода, так и спектры фтора записывали с помощью развязки по протонам с применением последовательности развязки TRPM15 с напряженностью поля, составляющей примерно 100 кГц. Все спектры углерода, фтора и натрия опосредованно соотносили (через гиромагнитные соотношений) с направленным в область сильного поля углеродным пиком адамантана при 29,5 ppm.

[00272] Дополнительная информация о приборе предоставляется тогда, когда для анализа формы используется альтернативный прибор.

1. Чистая форма C соединения 1

[00273] **Процедура синтеза:** ~10 мг формы А в виде сольвата с DMSO нагревали от к. т. до $300^\circ C$ со скоростью нагревания $10^\circ C/мин.$, затем охлаждали посредством продувания азотом до температуры окружающей среды.

[00274] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 1А** показана XRPD-дифрактограмма чистой формы С соединения 1. В таблице 2 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для чистой формы С соединения 1.

Таблица 2. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, чистой формы С соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	19,0	100,0
2	9,4	41,0
3	15,4	18,7
4	21,1	16,0
5	18,2	14,8
6	19,6	12,3
7	20,1	10,7

[00275] **Твердофазный ЯМР (^{19}F ssNMR):** на **фиг. 1В** показан спектр твердофазного ^{19}F ЯМР чистой формы С соединения 1. В таблице 3 приведены данные о химическом сдвиге ^{19}F ssNMR для чистой формы С соединения 1.

Таблица 3. Данные о химическом сдвиге ^{19}F ssNMR чистой формы С соединения 1

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-107,5	12,5

[00276] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA чистой формы С соединения 1 проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре от 25°C до 290°C при скорости нагревания 10°C/мин. и продувании азотом. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 1С** показана минимальная потеря веса от температуры окружающей среды до 250°C.

[00277] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC чистой формы С соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программа нагревания была установлена на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 346°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 1D** показаны два эндотермических пика при приблизительно 327 и 342° С.

2. Форма А в виде Na-соли соединения 1

[00278] **Процедура синтеза:** Форму А в виде Na-соли соединения 1 получали путем обеспечения реакции 20 мг чистой формы А соединения 1 с 1,76 мг NaOH в 3 мл ацетона при перемешивании при к. т. в течение 2-4 дней (*m. e.* молярное соотношение свободная форма/противоион 1:1). Твердые вещества отфильтровывали и высушивали на воздухе перед анализом формы.

[00279] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 2А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде Na-соли соединения 1. В таблице 4 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы А в виде Na-соли соединения 1.

Таблица 4. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы А в виде Na-соли соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	11,6	100,0
2	17,8	33,2
3	7,3	30,8
4	20,6	29,0
5	18,7	20,4
6	21,9	19,0
7	16,4	17,6
8	23,2	15,3
9	21,4	14,8

[00280] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы А в виде Na-соли соединения 1 проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре от 25°C до 370°C при скорости нагревания 10°C/мин. и продувании азотом. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q SeriesTM и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 2В** показана потеря веса, составляющая 23,5%, при температуре от температуры окружающей среды до 250°C.

[00281] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы А в виде Na-соли соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 375°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 2С** показан эндотермический пик при приблизительно 132° С.

3. Форма В в виде Na-соли соединения 1

[00282] **Процедура синтеза:** форму В в виде Na-соли соединения 1 получали путем обеспечения реакции 20 мг чистой формы А соединения 1 с 3,52 мг NaOH в 6 мл этилацетата при перемешивании при к. т. в течение 2-4 дней (*m. e.* молярное соотношение свободная форма/противоион составляет 1:2). Твердые вещества отфильтровывали и высушивали на воздухе перед дополнительным анализом.

[00283] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 3А** показана XRPD-дифрактограмма формы В в виде Na-соли соединения 1. В таблице 5 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы В в виде Na-соли соединения 1.

Таблица 5. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы В в виде Na-соли соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	8,9	100
2	17,8	3,6
3	26,9	2,6
4	3,1	2,4

[00284] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы В в виде Na-соли соединения 1 проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре 25°C-375°C при скорости нагревания 10°C/мин. в потоке азота. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q SeriesTM и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 3В** показана потеря веса, составляющая 9,0%, в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 300°C.

[00285] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы В в виде Na-соли соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 375°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 3С** показаны три эндотермические пика при приблизительно 85, 100 и 252^o С.

4. Форма С в виде Na-соли соединения 1

[00286] **Процедура синтеза:** к 1 г чистой формы А соединения 1 добавляли 13,413 г водного раствора поли(этиленгликоль) 400 (PEG400) (PEG400 и вода 35:65 вес/вес). 2,238 г 1 экв. NaOH по каплям добавляли в раствор при перемешивании. Раствор

перемешивали при 400 об/мин при к. т. или 4°C, накрыв листом алюминиевой фольги, в течение 5 дней. Осадок собирали для анализа формы.

[00287] ~40 мг чистой формы А соединения 1 отвешивали во флакон на 4 мл с последующим добавлением 870 мг 5 вес. % водного раствора TPGS и 88 мкл 1 н. раствора NaOH. Обеспечивали перемешивание образца в прохладном помещении при 5°C в течение 2 дней. Затем твердое вещество собирали с помощью центробежной фильтрации для дополнительного анализа.

[00288] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** спектры XRPD регистрировали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Уэстборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на стадию. На **фиг. 4А** показана XRPD-дифрактограмма формы С в виде Na-соли соединения 1. В таблице 6 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы С в виде Na-соли соединения 1.

Таблица 6. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы С в виде Na-соли соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2$ °2θ]	Отн. инт. [%]
1	19,2	100,0
2	19,7	32,0
3	11,9	26,1
4	17,1	18,2
5	20,7	16,3
6	23,9	15,9
7	20,8	15,5
8	26,6	15,1
9	9,2	14,8
10	27,2	13,0
11	26,7	12,8
12	10,4	12,6
13	17,7	12,6
14	13,3	10,2

[00289] **Твердофазный ЯМР (ssNMR):** на **фиг. 4В** показан спектр твердофазного ¹³C ЯМР для формы С в виде Na-соли соединения 1. В таблице 7 приведены данные химического сдвига ¹³C ssNMR для формы С в виде Na-соли соединения 1. На **фиг. 4С**

показан спектр твердофазного ^{23}Na ЯМР для формы С в виде Na-соли соединения 1. В таблице 8 приведены данные химического сдвига ^{23}Na ssNMR для формы С в виде Na-соли соединения 1.

Таблица 7. Данные химического сдвига ^{13}C ssNMR формы С в виде Na-соли соединения 1

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	173,7	11,04
2	172,3	13,39
3	163,3	11,84
4	160,8	18,38
5	145,0	14,84
6	144,5	15,21
7	139,1	21,47
8	138,1	52,63
9	137,5	48,37
10	137,1	48,33
11	134,5	33,17
12	132,8	33,26
13	132,0	40,29
14	131,4	46,44
15	129,9	86,01
16	128,5	48,05
17	122,3	22,94
18	121,5	23,96
19	118,8	19,21
20	117,4	23,27
21	115,2	27,5
22	114,7	32,1
23	113,5	14,2
24	103,4	15,8
25	99,6	26,9
26	98,6	27,7
27	73,0	31,6
28	72,4	38,8
29	70,9	70,2

30	70,2	85,8
31	68,5	100,0
32	67,9	72,0
33	65,4	9,4
34	61,6	22,7
35	60,3	24,3
36	36,7	29,9
37	35,7	46,06
38	32,1	59,3
39	31,3	22,9
40	29,8	6,93
41	27,8	10,99

Таблица 8. Данные химического сдвига ^{23}Na ssNMR формы С в виде Na-соли соединения 1

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-11,2	10
2	-14,0	9,39

[00290] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы С в виде Na-соли соединения 1 проводили с применением TA Discovery TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-10 мг сканировали при температуре 25°C-370°C при скорости нагревания 10°C/мин. в потоке азота. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 4D** показана потеря веса, составляющая 2,7%, в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 200°C.

[00291] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы С в виде Na-соли соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 300°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 4E** показаны эндотермические пики при приблизительно 47, 66, 81, 176 и 292° С.

5. Форма D в виде Na-соли соединения 1

[00292] **Процедура синтеза:** ~40 мг чистой формы А соединения 1 отвешивали во флакон на 4 мл с последующим добавлением 870 мг деионизированной воды и 88 мкл 1 н.

раствора NaOH. Образец перемешивали в прохладном помещении при 5°C в течение 2 дней. Затем твердое вещество собирали с помощью центробежной фильтрации для дополнительного анализа.

[00293] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** спектры XRPD регистрировали при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Уэстборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в 96-луночную кювету с майларовой пленкой и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49 с на стадию. На **фиг. 5А** показана XRPD-дифрактограмма формы D в виде Na-соли соединения 1. В таблице 9 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы D в виде Na-соли соединения 1.

Таблица 9. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы D в виде Na-соли соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	18,7	100,0
2	17,5	42,7
3	3,5	41,1
4	21,8	27,4
5	13,7	27,1
6	17,2	26,1
7	21,3	18,1
8	22,7	16,3
9	19,3	14,2
10	28,8	12,7
11	30,9	12,1
12	16,2	12,0
13	20,0	11,9
14	14,0	10,6

[00294] **Твердофазный ЯМР (ssNMR):** на **фиг. 5В** показан спектр твердофазного ^{13}C ЯМР для формы D в виде Na-соли соединения 1. В таблице 10 приведены данные химического сдвига ^{13}C ssNMR для формы D в виде Na-соли соединения 1. На **фиг. 5С** показан спектр твердофазного ^{23}Na ЯМР для формы D в виде Na-соли соединения 1. В таблице 11 приведены данные химического сдвига ^{23}Na ssNMR для формы D в виде Na-соли соединения 1.

Таблица 10. Данные химического сдвига ^{13}C ssNMR формы D в виде Na-соли соединения 1

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	175,8	6,2
2	164,0	5,7

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
3	161,0	8,5
4	142,0	26,1
5	137,0	48,4
6	136,4	42,9
7	134,0	54,9
8	132,5	22,4
9	131,3	100,0
10	129,8	40,4
11	128,2	12,7
12	122,5	28,4
13	119,3	31,1
14	114,4	46,1
15	97,9	55,4
16	67,7	48,3
17	66,6	43,0
18	37,2	45,3
19	35,9	51,1
20	27,8	31,8

Таблица 11. Данные химического сдвига ^{23}Na ssNMR формы D в виде Na-соли соединения 1

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	5,3	2,41
2	2,1	3,88
3	-5,0	9,89
4	-6,3	10

6. Форма A в виде Ca-соли соединения 1

[00295] **Процедура синтеза:** форму A в виде Ca-соли соединения 1 получали путем обеспечения реакции 20 мг чистой формы A соединения 1 с 1,4 мг $\text{Ca}(\text{OH})_2$ в 0,3 мл смеси THF/вода (9:1, об./об.) при к. т. при перемешивании в течение 2-4 дней (*m. e.* соотношение молярных зарядов свободной формы/противоиона 2:1). Твердые вещества отфильтровывали и высушивали на воздухе перед дополнительным анализом.

[00296] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 6A** показана XRPD-дифрактограмма формы A в виде Ca-соли соединения 1. В таблице 12 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы A в виде Ca-соли соединения 1.

Таблица 12. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы А в виде Са-соли соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	17,9	100,0
2	11,7	85,6
3	20,5	35,1
4	20,9	34,6
5	22,0	30,3
6	7,3	29,9
7	9,9	29,2
8	12,4	22,5
9	19,2	21,9
10	5,2	18,5
11	14,5	15,6
12	18,6	12,9
13	24,7	11,3
14	16,4	11,2
15	24,1	11,0
16	23,5	10,7
17	10,6	10,4

[00297] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы А в виде Са-соли соединения 1 проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре 25°C-375°C при скорости нагревания 10°C/мин. в потоке азота. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 6В** показана потеря веса, составляющая 15,6%, в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 250°C.

[00298] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы А в виде Са-соли соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 375°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 6С** показаны эндотермические пики при приблизительно 140, 200 и 250° С.

7. Форма А в виде HCl-соли соединения 1

[00299] **Процедура синтеза:** форму А в виде HCl-соли соединения 1 получали с помощью взвеси из 20 мг чистой формы А соединения 1 и 4,33 мг HCl в 2 мл ACN при к. т. в течение 2-4 дней (*т. е.* молярное соотношение свободной формы/противоиона 1:1). Твердые вещества отфильтровывали и высушивали на воздухе перед дополнительным анализом.

[00300] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 7А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде HCl-соли соединения 1. В таблице 13 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы А в виде HCl-соли соединения 1.

Таблица 13. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы А в виде HCl-соли соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	8,1	100,0
2	7,8	87,8
3	9,0	34,5
4	19,8	30,7
5	12,2	16,8
6	20,1	15,6
7	17,2	11,6
8	23,8	10,6

[00301] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы А в виде HCl-соли соединения 1 проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре 25°C-375°C при скорости нагревания 10°C/мин. в потоке азота. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q SeriesTM и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 7В** показана потеря веса, составляющая 6,9%, в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 250°C.

[00302] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы А в виде HCl-соли соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 375°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 7С** показаны эндотермические пики при приблизительно 208 и 328° С.

8. Форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO

[00303] **Процедура синтеза:** ~20 мг чистой формы А соединения 1 суспендировали в 0,3 мл DMSO в стеклянном флаконе объемом 2 мл. После перемешивания суспензии с помощью магнитной мешалки в течение двух дней при 100°C выделяли оставшиеся твердые вещества для анализа.

[00304] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 8А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO. В таблице 14 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO.

Таблица 14. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO

№ пика	Пол. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	19,8	100,0
2	9,9	87,3
3	19,1	73,7
4	20,7	53,9
5	11,0	28,7
6	4,9	20,0
7	14,8	15,8
8	7,1	14,5

[00305] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре от 25°C до 290°C при скорости нагревания 10°C/мин. и продувании азотом. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q SeriesTM и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 8В** показана минимальная потеря веса в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 200°C, и потеря веса составляла 14% при 200-250°C.

[00306] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 300°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 8С** показаны эндотермические пики при приблизительно 100, 155 и 257° С.

9. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH

[00307] **Процедура синтеза:** Соединение 1 растворяли в смеси THF:H₂O (9:1) при 60°C. Добавляли воду для осаждения соединения 1 с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Твердое вещество собирали путем фильтрации, и отфильтрованный осадок ресуспендировали в EtOH посредством перемешивания в течение 30 минут. Твердое вещество снова собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме в течение 18 часов при 66°C.

[00308] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** спектры XRPD регистрировали при комнатной температуре в режиме отражения с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Уэстборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в кювету с заполнением в задней части и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49,725 с на стадию. На **фиг. 9А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH. В таблице 15 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

Таблица 15. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH

№ пика	Пол. [$\pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	20,7	100,0
2	23,4	99,0
3	20,2	88,0
4	21,0	76,5
5	17,1	62,7
6	18,2	53,5
7	12,0	45,6
8	19,8	44,0
9	28,6	43,2
10	18,9	41,3
11	22,9	36,0
12	13,8	27,1
13	7,5	24,2
14	15,9	21,4
15	26,7	19,5
16	16,6	19,3

№ пика	Пол. [$\pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
17	29,2	18,5
18	21,4	16,1
19	26,4	16,0
20	12,6	14,8
21	22,4	14,7
22	24,6	14,3
23	29,6	12,4

[00309] **Твердофазный ЯМР (ssNMR):** на **фиг. 9В** показан спектр твердофазного ^{13}C ЯМР для формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH. В таблице 16 приведены данные химического сдвига ^{13}C ssNMR для формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH.

Таблица 16. Данные химического сдвига ^{13}C ssNMR формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	172,3	26,79
2	162,9	4,09
3	161,2	5,37
4	144,7	19,98
5	141,7	23,35
6	137,7	27,78
7	134,9	26,65
8	131,1	100
9	128,6	30
10	126,6	25,17
11	121,1	23,58
12	117,4	37,94
13	111,5	18,37
14	99,2	25,99
15	95,8	27,74
16	68,1	52,69
17	57,9	36,15
18	36,1	37,7
19	34,4	29,06
20	27,9	26,3

21	19,0	32,15
----	------	-------

[00310] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH проводили с применением TGA Q5000 от TA Instruments. Образец весом примерно 1-10 мг сканировали при температуре 25°C-250°C при скорости нагревания 10°C/мин. в потоке азота. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 9С** показана потеря веса, составляющая 9,0%, в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 200°C.

[00311] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 375°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 9D** показаны эндотермические пики при приблизительно 116, 140 и 350° С.

10. Форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

[00312] **Процедура синтеза:** сначала смешивали 9,5 мг чистой формы А соединения 1 и 22 мкл 1 М NaOH и добавляли 3,2 мг винной кислоты и 0,5 мл смеси THF/вода (9:1, об.:об.) (соотношение молярных зарядов для чистой формы/основания/кислоты 1:1:1) при перемешивании при комнатной температуре. Смесь солюбилизировали при 60°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре и выпариванием раствора с получением продукта.

[00313] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 10А** показана XRPD-дифрактограмма формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В таблице 17 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

Таблица 17. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	20,5	100,0
2	19,6	38,5
3	26,5	36,4
4	19,0	27,4
5	26,6	18,7
6	19,4	14,8

7	22,1	11,5
---	------	------

[00314] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре от 25°C до 280°C при скорости нагревания 10°C/мин. и продувании азотом. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 10В** показана потеря веса, составляющая 3,9%, в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 200°C.

[00315] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 295°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 10С** показаны эндотермические пики при приблизительно 120 и 250° С.

11. Форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

[00316] **Процедура синтеза:** сначала отвешивали 9,9 мг чистой формы А соединения 1 и 0,8 мг Ca(OH)₂ и добавляли 3,2 мг винной кислоты и 0,5 мл EtOAc (соотношение молярных зарядов для чистой формы/основания/кислоты 2:1:1) при перемешивании при комнатной температуре. Смесь солюбилизировали при 60°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре и выпариванием раствора с получением продукта.

[00317] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 11А** показана XRPD-дифрактограмма формы В в виде соли или сокристалла соединения 1. В таблице 18 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

Таблица 18. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	20,8	100,0
2	19,3	79,1
3	12,9	70,3
4	22,7	70,0
5	8,9	54,9

6	17,8	38,2
7	20,3	31,5
8	18,2	26,5
9	21,7	26,3
10	16,8	26,2
11	22,3	22,6
12	6,6	22,2
13	22,0	20,8
14	20,1	20,5
15	29,5	18,7
16	26,0	18,0
17	26,5	16,0
18	19,8	14,7
19	24,7	14,5
20	11,9	11,3
21	18,8	10,6
22	23,6	10,6

[00318] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре от 25°C до 280°C при скорости нагревания 10°C/мин. и продувании азотом. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 11В** показана потеря веса, составляющая 10,8%, в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 200°C.

[00319] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 1-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 295°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 11С** показан эндотермический пик при приблизительно 180°C и экзотермический пик при приблизительно 182° С.

12. Форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

[00320] **Процедура синтеза:** сначала отвешивали 10,3 мг чистой формы А соединения 1 и 0,8 мг $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и добавляли 3,4 мг винной кислоты и 0,5 мл смеси $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1, об.:об.) (соотношение молярных зарядов для чистой формы/основания/кислоты 2:1:1) при перемешивании при комнатной температуре. Смесь солюбилизировали при 60°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре и выпариванием раствора с получением продукта.

[00321] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 12А** показана XRPD-дифрактограмма формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В таблице 19 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

Таблица 19. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2$ °2 θ]	Отн. инт. [%]
1	13,3	100,0
2	12,4	87,9
3	18,5	65,9
4	29,5	49,4
5	29,2	45,7
6	16,8	45,2
7	21,5	41,8
8	19,4	25,8
9	27,1	16,6
10	22,5	15,3
11	15,8	6,9

[00322] **Термогравиметрический анализ (TGA):** TGA формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 проводили с применением TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. Образец весом примерно 1-5 мг сканировали при температуре от 25°C до 280°C при скорости нагревания 10°C/мин. и продувании азотом. Данные собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 12В** показана потеря веса, составляющая 19%, в зависимости от температуры окружающей среды вплоть до 200°C.

[00323] **Анализ путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC):** DSC формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 проводили с применением TA Q2000 DSC от TA Instrument. Образец весом 0,5-5 мг отвешивали в алюминиевый тигель и укупоривали. Данный тигель помещали в положение для образца в калориметрическую ячейку. Пустой тигель помещали в положение для эталона. Калориметрическую ячейку закрывали и через ячейку пропускали поток азота. Программу

нагревания устанавливали на нагревание образца при скорости нагревания 10°C/мин. до температуры 295°C. После завершения прогона данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр). На термограмме **фиг. 12С** показаны эндотермические пики при приблизительно 119 и 142° С.

13. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

[00324] **Процедура синтеза:** сначала отвешивали 9,7 мг чистой формы А соединения 1 и 0,6 мг Mg(OH)₂ и добавляли 3,4 мг винной кислоты и 0,5 мл смеси THF/H₂O (9:1, об.:об.) (соотношение молярных зарядов для чистой формы/основания/кислоты 2:1:1) при перемешивании при комнатной температуре. Смесь солюбилизировали при 60°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре и выпариванием раствора с получением продукта.

[00325] **Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD):** на **фиг. 13** показана XRPD-дифрактограмма формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1. В таблице 20 приведены пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, для формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1.

Таблица 20. Пики XRPD, значения угла и интенсивность, %, формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1

№ пика	Пол. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	13,8	100,0
2	16,8	91,1
3	14,8	68,4
4	23,9	40,8
5	25,2	29,5
6	27,7	22,2
7	21,9	20,9
8	24,5	19,4
9	28,3	19,3
10	19,5	19,1
11	18,7	16,8
12	12,5	14,5
13	22,5	11,4

Пример 3. Твердые дисперсии на основе соединения 1

[00326] Различные высушенные распылением дисперсии (SDD) на основе соединения 1 получали с применением либо 50%, либо 80% нагрузки лекарственного средства (DL) и с разными полимерами (*например*, HPMCAS-H, PVPVA), разными системами органических растворителей (*например*, DCM, MeOH, EtOH, THF, Me-THF) и при разных количествах воды при конкретных соотношениях веса или объема. Не желая

быть связанными теорией, авторы настоящего изобретения обнаружили, что SDD соединения 1, полученного с применением соотношений растворителей, описанных в данном документе, приводит к улучшенной растворимости и стабильности лекарственного средства в дисперсии и/или более желательному пространству процесса распылительной сушки, что позволяет исследовать более широкий диапазон скоростей подачи (*например*, 15-45 кг/ч в сравнении с приблизительно 20-34 кг/ч). Преимуществом более широкого диапазона скоростей подачи во время процесса распылительной сушки является то, что он позволяет авторам настоящего изобретения определять, происходят ли какие-либо изменения различных свойств материалов SDD (*например*, размер частиц, плотность порошка, морфология поверхности, кристалличность) по мере увеличения масштабов процесса получения SDD.

1. Высушенная распылением дисперсия аморфной формы соединения 1 с 50% DL [DCM/MeOH при 80/20 об./об. с HPMCAS-H]

[00327] **Процедура синтеза.** 10 г соединения 1 отвешивали в емкость. Добавляли 500 мл смеси DCM/MeOH 80/20 об./об. Емкость закрывали крышкой и содержимое перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Добавляли 10 г гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината сорта Н (HPMCAS-H). Емкость закупоривали и содержимое перемешивали в течение ~1 ч. при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Затем данный раствор подвергали высушиванию распылением с получением аморфного соединения 1.

2. Высушенная распылением дисперсия аморфной формы соединения 1 с 50% DL [DCM/EtOH при 60/40 об./об. с HPMCAS-H]

[00328] **Процедура синтеза.** 30 г соединения 1 отвешивали в емкость. Добавляли 1000 мл смеси DCM/EtOH 60/40 об./об. Емкость закупоривали и содержимое перемешивали в течение 0,5 ч. при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Добавляли 30 г гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината сорта Н (HPMCAS-H). Емкость закупоривали и содержимое перемешивали в течение ~1 ч. при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Затем данный раствор подвергали высушиванию распылением с получением аморфного соединения 1.

3. Высушенная распылением дисперсия аморфной формы соединения 1 с 80% DL [THF/MeOH/H₂O 75/15/10 вес/вес с HPMCAS-H]

[00329] **Процедура синтеза.** 1,2 г соединения 1 отвешивали в емкость. Добавляли 17,3 г смеси THF/MeOH/вода 75/15/10 вес/вес. Емкость закрывали крышкой и содержимое перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Добавляли 0,3 г гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината сорта Н (HPMCAS-H). Емкость закупоривали и содержимое перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Затем данный раствор подвергали высушиванию распылением с получением аморфного соединения 1.

4. Высушенная распылением дисперсия аморфной формы соединения 1 с 80% DL [DCM/EtOH/H₂O 56,8/33,7/9,5 вес/вес с PVP-VA]

[00330] **Процедура синтеза.** 8 г соединения 1 отвешивали в емкость. Добавляли 156,7 г смеси DCM/EtOH/вода 56,8/33,7/9/5 вес/вес. Емкость закупоривали и содержимое перемешивали в течение ~1 ч. при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Добавляли 2 г поливинилпирролидон-винилацетата (PVP-VA). Емкость закупоривали и содержимое перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Затем данный раствор подвергали высушиванию распылением с получением аморфного соединения 1.

5. Высушенная распылением дисперсия аморфной формы соединения 1 с 50% DL [DCM/MeOH/H₂O 67,8/31,3/0,9 вес/вес с HPMCAS-H]

[00331] **Процедура синтеза.** 359 г соединения 1 отвешивали в емкость. Добавляли 11688 г смеси DCM/MeOH/H₂O 67,8/31,3/0,9 вес/вес. Емкость закупоривали и содержимое перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Добавляли 359 г гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината сорта Н (HPMCAS-H). Емкость закупоривали и содержимое перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Затем данный раствор подвергали высушиванию распылением с получением аморфного соединения 1.

6. Высушенная распылением дисперсия аморфной формы соединения 1 с 80% DL [DCM/MeOH/H₂O 56,8/33,7/9,5 вес/вес с HPMCAS-H]

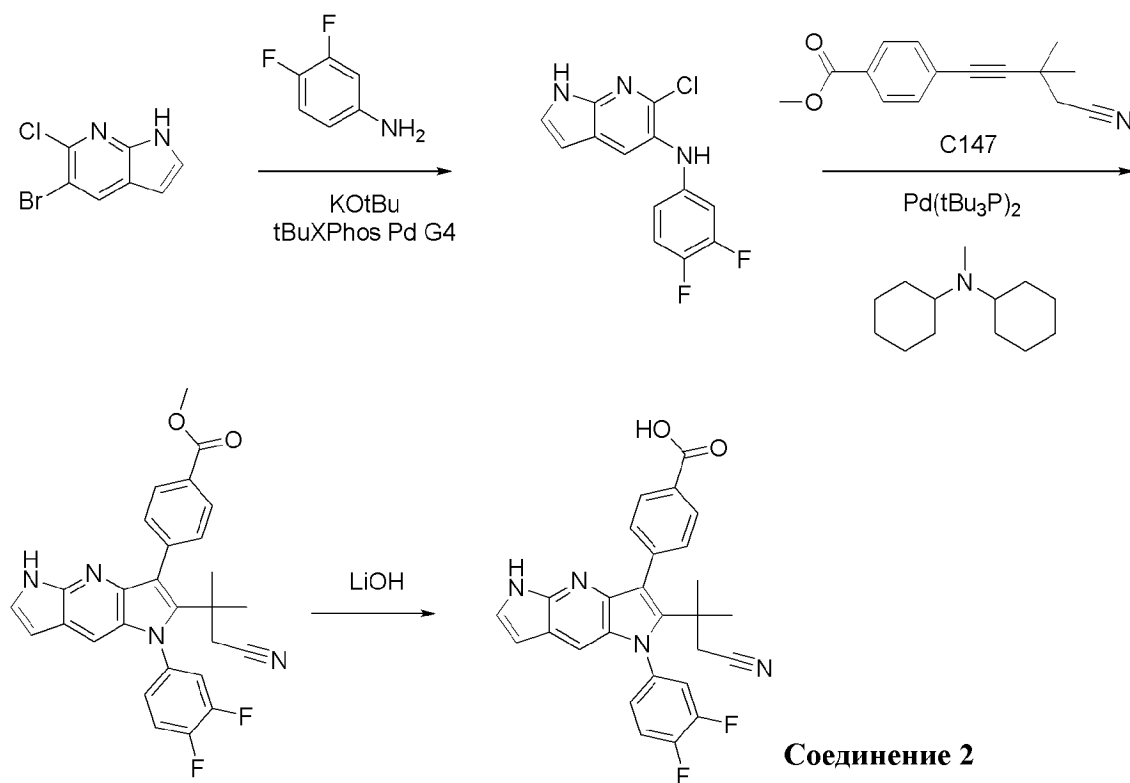
[00332] **Процедура синтеза.** 8020,8 г смеси DCM/MeOH/H₂O 56,8/33,7/9,5 вес/вес отвешивали в емкость соответствующего размера. В емкость добавляли 250 г соединения 1. Емкость закупоривали и содержимое перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Добавляли 62,5 г гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината сорта Н (HPMCAS-H). Емкость закупоривали и содержимое перемешивали при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора. Затем данный раствор подвергали высушиванию распылением с получением аморфного соединения 1.

Пример 4. Соединения 2 и 3 как модуляторы ААТ

Получение соединения 2

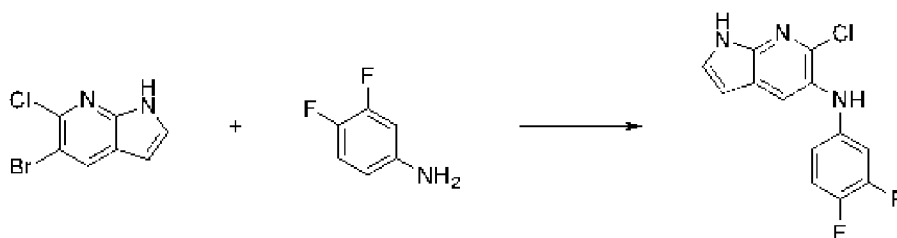
4-[11-(2-Циано-1,1-диметилэтил)-10-(3,4-дифторфенил)-2,4,10-триазатрицикло[7.3.0.0^{3,7}]додека-1,3(7),5,8,11-пентаен-12-ил]бензойная кислота
(соединение 2)

Схема 7



Стадия 1. Синтез 6-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]тиридин-5-амина

Схема 8

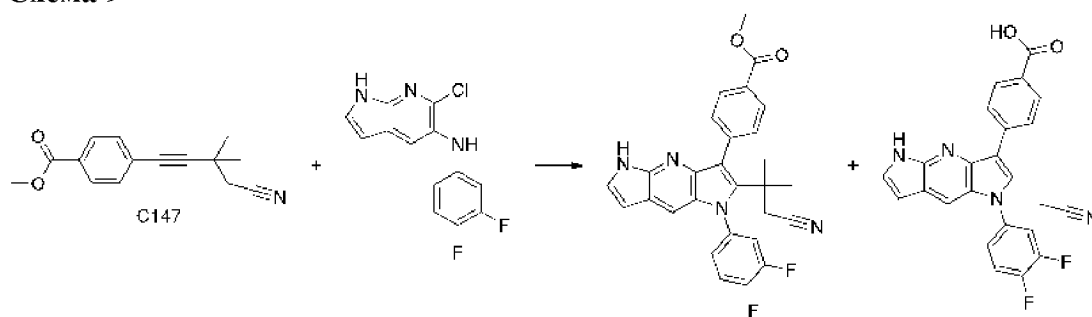


[00333] Отвешивали 5-бром-6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (944,5 мг, 4,080 ммоль), трет-бутил-XPhos Palladacycle 4-го поколения (362 мг, 0,4052 ммоль), трет-бутоксид калия (1,372 г, 12,23 ммоль) и дитрет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (362 мг, 0,8525 ммоль) во флакон на 40 мл. Добавляли трет-бутанол (21 мл) и нагревали в нагревательном блоке при 30°C. Дегазировали с помощью N₂ в течение 1 минуты. Добавляли 3,4-дифторанилин (425 мкл, 4,286 ммоль) и перемешивали при 30°C в течение ночи. Разбавляли дихлорметаном (100 мл). Промывали органические вещества с помощью 0,5 М водного раствора HCl (50 мл) и промывали водную фазу с помощью 10% метанола в дихлорметане (100 мл). Объединяли органические фазы и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, добавляли целит и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Очистка посредством хроматографии на силикагеле на 80 г диоксида кремния в золотом картридже: (градиент: от 0 до 100% этилацетата в гептане). Концентрировали желаемые фракции до сухого

состояния при пониженном давлении с получением продукта в виде белого твердого вещества, 6-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амина (620 мг, 53%) 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 11,82 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,24-7,11 (m, 1H), 6,63 (ddd, J= 13,2, 7,0, 2,8 Гц, 1H), 6,53-6,41 (m, 2H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 279,03748, найденное 280,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,83 минуты. Конечную чистоту определяли с помощью UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC Acquity CSH C18 (2,1 × 50 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters, и двойного градиента от 5 до 95% подвижной фазы В за 0,6 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,1% CF₃CO₂H). Расход=0,6 мл/мин., объем вводимой пробы=2,0 мкл.

Стадия 2. Синтез 4-[11-(2-циано-1,1-диметилэтил)-10-(3,4-дифторфенил)-2,4,10-триазатрицикло[7.3.0.03,7]додека-1,3(7),5,8,11-пентаен-12-ил]бензойной кислоты

Схема 9



[00334] 6-Хлор-N-(3,4-дифторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин (49,9 мг, 0,1756 ммоль) и метил-4-(4-циано-3,3-диметилбут-1-инил)бензоат (примерно 69,3 мг, 0,273 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и N-циклогексил-N-метилциклогексанамине (101,6 мг, 111,4 мкл, 0,5201 ммоль). Раствор дегазировали с помощью N₂ в течение 10 минут с последующим добавлением бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладия(0) (8,9 мг, 0,0175 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 18 часов реакция завершалась. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. К неочищенному продукту непосредственно добавляли метанол (2 мл), THF (2 мл) и LiOH (1 мл 2 М, 2,0 ммоль). Перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении. Добавляли диметилсульфоксид, 3 мл. Вводили в колонку C18 RP (50 г): В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; градиент: от 10 до 100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты) получали желаемый продукт недостаточной чистоты. Объединяли желаемые фракции и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Разбавляли дихлорметаном (3 мл) и несколькими каплями метанола и очищали на картридже с нормальной фазой диоксида кремния, 24 г. Градиент диоксида кремния: В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) получали продукт. Концентрировали желаемые фракции до сухого состояния при пониженном давлении с

получением 4-[11-(2-циано-1,1-диметилэтил)-10-(3,4-дифторфенил)-2,4,10-триазатрицикло[7.3.0.0.3,7]додека-1,3(7),5,8,11-пентаен-12-ил]бензойной кислоты (8,0 мг, 9%) ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,99 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,05 (d, J= 8,0 Гц, 2H), 7,87 (t, J= 9,4 Гц, 1H), 7,75 (q, J= 9,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 8,0 Гц, 2H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,37 (t, J= 2,9 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,39-6,30 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 1,27 (d, J= 4,8 Гц, 6H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 470,15543, найденное 471,47 (M+1)⁺; время удерживания: 0,67 минуты; конечную чистоту определяли с помощью UPLC с обращенной фазой с применением Acquity UPLC Acquity CSH C18 (2,1 × 50 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters, и двойного градиента от 5 до 95% подвижной фазы В за 0,6 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,1% CF₃CO₂H). Расход=0,6 мл/мин., объем вводимой пробы=2,0 мкл.

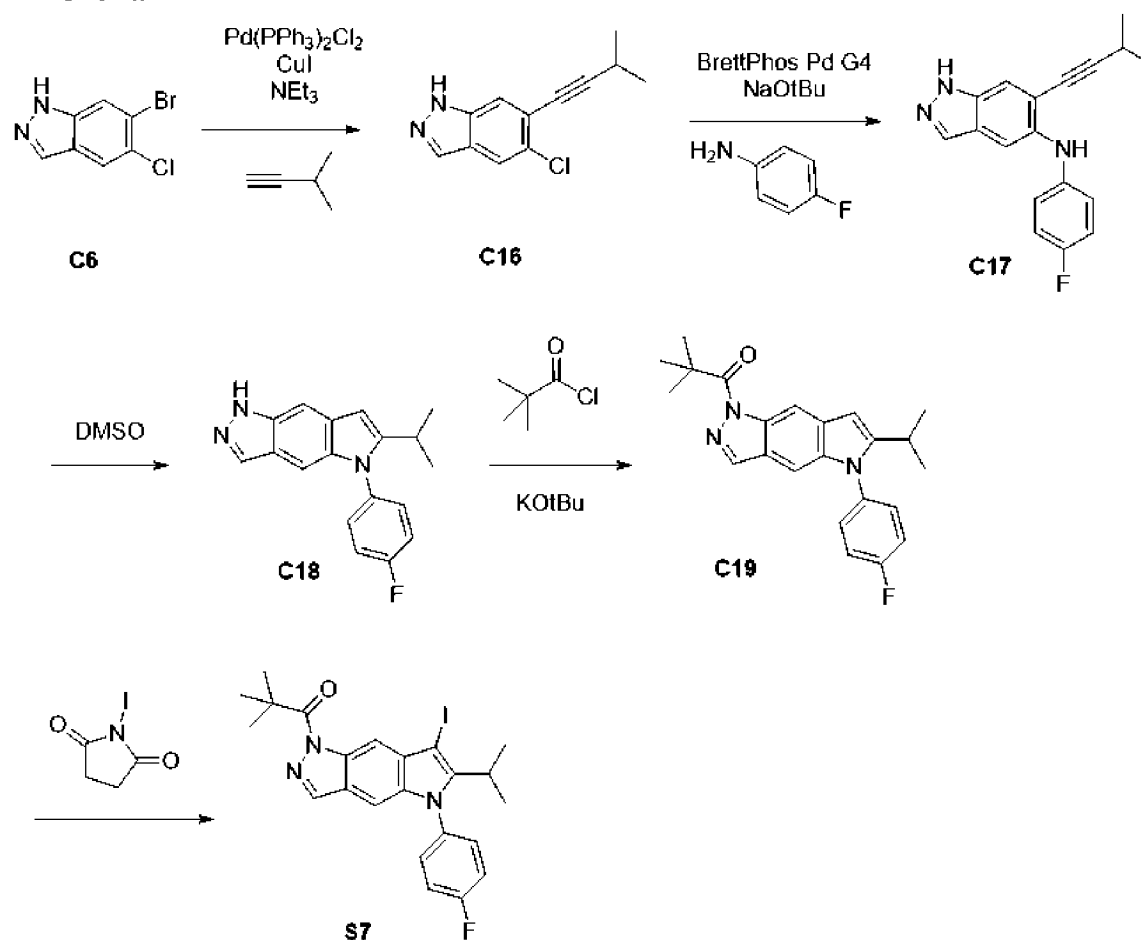
[00335] Способы получения соединения 3 включают реакции, изображенные на схемах 10-11 ниже:

Получение соединения 3

Получение S7

1-(5-(4-Фторфенил)-7-йод-6-изопропилтирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (S7)

Схема 10



Стадия 1. Синтез 5-хлор-6-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-1H-индазола (C16)

[00336] Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,7 г, 2,4 ммоль) к продутому азотом раствору 3-метилбут-1-ина (10,7 мл, 104,6 ммоль), 6-бром-5-хлор-1H-индазола **C6** (10,4 г, 44,9 ммоль) и CuI (497 мг, 2,6 ммоль) в Et₃N (100 мл) и 1,4-диоксане (100 мл). Раствор перемешивали при 90°C в течение ночи в сосуде Парра, после чего добавляли Celite® и метанол и смесь концентрировали *in vacuo*. В результате очистки адсорбированной на Celite® смеси с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 100% EtOAc в гептанах) получали продукт (7,0 г, 71%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 10,17 (s, 1H), 8,02 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,62 (t, J=0,9 Гц, 1H), 2,88 (гепт., J=6,9 Гц, 1H), 1,34 (d, J=6,9 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 219,04 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез N-(4-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-1H-индазол-5-амина (C17)

[00337] Добавляли *трет*-бутанол (45 мл) и 1,4-диоксан (15 мл) в колбу, содержащую 4-фтор-3-метиланилин (2,1 г, 16,8 ммоль), 5-хлор-6-(3-метилбут-1-инил)-1H-индазол **C16** (2,3 г, 10,5 ммоль), трет-бутоксид натрия (3,9 г, 40,6 ммоль) и катализатор BrettPhos Pd G4 (280 мг, 0,3 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в дихлорметане и промывали водой. Органический слой высушивали посредством пропускания через фазовый разделитель и концентрировали *in vacuo*. С помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 100% EtOAc в гептанах) получали продукт (1,9 г, 58%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02-6,91 (m, 1H), 6,87-6,71 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,15 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,11 (d, J=6,9 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 308,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 5-(4-фтор-3-метилфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазола (C18)

[00338] Нагревали раствор N-(4-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилбут-1-инил)-1H-индазол-5-амина **C17** (254 мг, 0,83 ммоль) в DMSO (2,3 мл) в условиях микроволновой обработки при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и перемешивали в течение 4 ч. Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме при 50°C с получением продукта (143 мг, 53%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,58 (s, 1H), 7,96 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,45-7,27 (m, 3H), 7,16 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6,46 (d, J=0,9 Гц, 1H), 3,03-2,83 (m, 1H), 2,34 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 308,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-6-изопропилпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (C19)

[00339] Раствор 5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1H-пирроло[2,3-f]индазола **C18** (60 г, 204,5 ммоль) в THF (600 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли KOtBu (29,8 г, 265,9 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси при 0°C в течение 10 мин. Добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (34 мл, 276,3 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (640 мл) и EtOAc. Водный слой отделяли и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc.

Объединенные органические слои высушивали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (колонка: 1,5 кг силикагеля; градиент: 0-30% EtOAc/гептан) получали продукт в виде желтого твердого вещества (64 г, 83%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,67 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,19 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 6,56 (t, $J=0,8$ Гц, 1H), 3,04-2,88 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,26 (d, $J=6,8$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 378,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

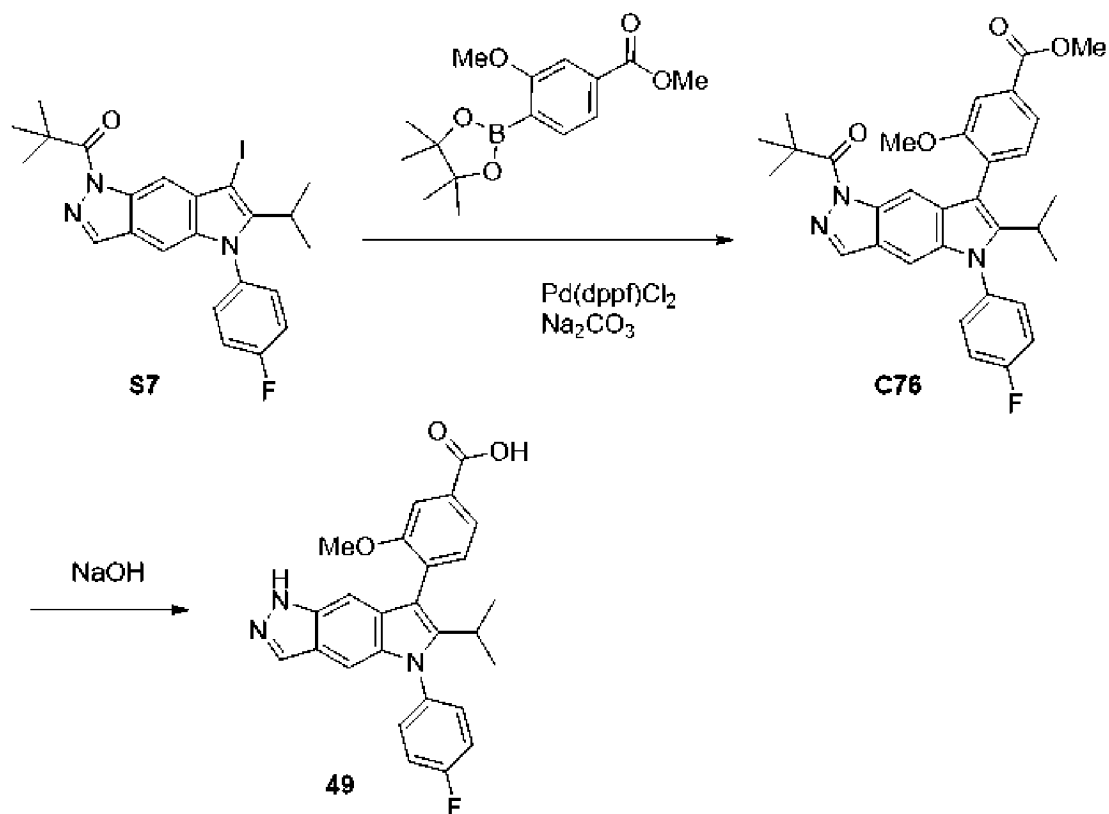
Стадия 5. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-изопропилпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (S7)

[00340] В раствор 1-[5-(4-фторфенил)-6-изопропилпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она **C19** (71 г, 188,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (710 мл), охлажденный до 0°C , добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (49 г, 206,9 ммоль) в течение 15 мин. Затем обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли дополнительно 500 мл CH_2Cl_2 . Также добавляли 1 М раствор $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_4$ (100 мл) и насыщенный раствор NaHCO_3 (300 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью дополнительного количества насыщ. раствора NaHCO_3 (300 мл) и затем высушивали над сульфатом натрия с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (93 г, 98%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,60 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,29 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 3,18 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,39 (d, $J=7,2$ Гц, 6H). LCMS масса/заряд 504,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение промежуточного соединения 49

Синтез 4-[5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]-3-метоксибензойной кислоты (49)

Схема 11



Стадия 1. 4-[1-(2,2-Диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-изопропилпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]-3-метоксибензоат (С76)

[00341] В раствор 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-изопропилпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она **S7** (4,90 г, 9,50 ммоль), метил-3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (5,11 г, 17,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (604 мг, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (43 мл) добавляли карбонат натрия (17 мл 2 М раствора, 34 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и раствор перемешивали при 90°C в течение 90 мин. Добавляли воду (100 мл) и дихлорметан (100 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, пропускали через фазоразделитель и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: от 0 до 100% дихлорметана в гептане). В раствор чистого материала в дихлорметане (150 мл) добавляли смолу-акцептор палладия МР-ТМТ (3,09 г). Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали, промывали дихлорметаном и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (2,98 г, 58%). LCMS *масса/заряд* 542,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 4-[5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]-3-метоксибензойной кислоты (49)

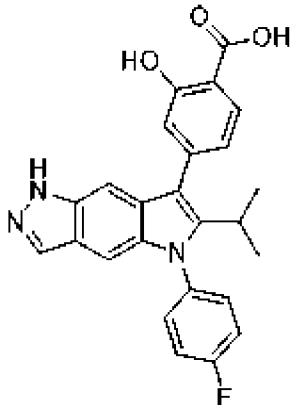
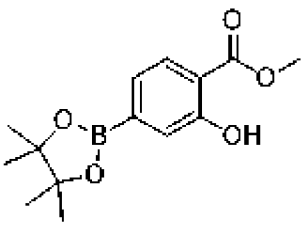
[00342] В раствор метил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-изопропилпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]-3-метоксибензоата **С76** (1,2 г, 2,15 ммоль) в THF (24 мл) и MeOH (12 мл) добавляли NaOH (12,84 мл 1 М раствора, 12,84 ммоль). Раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный материал поглощали с помощью минимального количества воды. Добавляли HCl (12,8 мл 1 М раствора, 12,8 ммоль) с образованием осадка. В суспензию добавляли минимальное количество DMSO. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (элюент: от 10 до 100% ацетонитрила в воде с 0,2% муравьиной кислоты в качестве модификатора) получали желаемый продукт (1,29 г, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (гепт., J=7,6, 6,9 Гц, 1H), 1,08 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS *масса/заряд* 444,4 [M+H]⁺.

Получение 4-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)-2-гидроксибензойной кислоты (соединение 3)

[00343] Соединение **49** вводили в реакцию с метил-2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоатом с получением 4-(5-(4-фторфенил)-6-изопропил-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)-2-гидроксибензойной кислоты (соединение 3).

Таблица 21. Данные ¹H ЯМР соединения 3

Соединение	Способ/продукт	Бороновые кислота или сложный эфир	¹ H ЯМР; LCMS масса/заряд [M+H] ⁺

3	<p>Соединение 49 из S7</p> 		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,60 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,00 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,35 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 2H), 3,26-3,14 (m, 1H), 1,14 (d, J=7,2 Гц, 6H). LCMS масса/заряд 430,32 [M+H] ⁺
---	--	--	--

Пример 5. Анализы для выявления и измерения модуляторных свойств в отношении ААТ твердых форм соединения 1 и соединений 2 и 3

А. Функциональный анализ ААТ (анализ MSD клеточной линии NL20-SI)

[00344] Альфа-1-антитрипсин (ААТ) представляет собой SERPIN (ингибитор сериновой протеазы), который инактивирует ферменты путем ковалентного связывания с ними. С помощью данного анализа измеряли количество функционально активного ААТ в образце в присутствии твердых форм соединения 1 и соединений 2 и 3, раскрытых в данном документе, путем определения способности ААТ образовывать необратимый комплекс с эластазой нейтрофилов человека (hNE). На практике образец (клеточный супернатант, образец крови или другой) инкубировали с избытком hNE для обеспечения образования комплекса ААТ-эластаза со всем функциональным ААТ в образце. Данный комплекс затем захватывали в микропланшете, покрытом антителом к ААТ. Комплекс, захваченный в планшете, определяли с помощью меченого антитела к эластазе и количественно определяли с применением набора стандартов ААТ, охватывающих диапазон концентраций, присутствующих в образце. Применяли планшет-ридер от Meso Scale Discovery (MSD), мечение с помощью метки, содержащей серу, и микропланшеты для обеспечения высокой чувствительности и широкого динамического диапазона.

МАТЕРИАЛЫ:

Реагенты/планшеты

Антитело козы к альфа-1-антитрипсину человека

Поликлональное антитело

Применение при 5 мкг/мл в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS)

Концентрация

1 мл при 1 мг/мл

Эластаза нейтрофилов человека	100	мкг,
Исходный раствор 3,4 мкМ (0,1 мг+1 мл PBS)		лиофилизированная
Рабочий раствор 1 мкг/мл (34 нМ) в аналитическом буфере от MSD (1% бычий сывороточный альбумин (BSA))		
Моноклональное антитело мыши к эластазе нейтрофилов человека	900 мкг/мл	
Меченное меткой, содержащей серу при соотношении 12:1 с применением сложного эфира N-гидроксисукцинимиды Gold Sulfo-tag от MSD (NHS); применение при 0,45 мкг/мл в аналитическом буфере от MSD (1% BSA)		
M-AAT (альфа-1-антитрипсин)	5	мг,
		лиофилизированный
Блокатор А от MSD (BSA)	250 мл	
5% раствор в PBS для блокирования		
1% раствор в PBS для аналитического буфера		
Буфер для считывания Т от MSD (4X) с поверхностно-активным веществом	1 л или 250 мл	
384-луночные планшеты с высокой степенью связывания от MSD		
384-луночный планшет для разбавления из полипропилена		
384-луночный планшет с черными лунками для обработки культур тканей		

ПРИБОР(ПРИБОРЫ)

Meso Sector S600

Bravo

Дозатор для промывки

Multidrop Combi

ПРОТОКОЛ АНАЛИЗА

День 1. Культивирование клеток

1. Сбор эпителиальных клеток бронхов человека NL20, экспрессирующих Z-AAT человека, в OptiMEM™, содержащем пенициллин/стрептомицин (P/S).
2. Высеивали при 16000 клеток/лунка, при этом объем лунки составлял 30 мкл (384-луночный планшет).
3. Быстро центрифугировали планшеты при ограниченном значении скорости (1200 об./мин.) и помещали в инкубатор при 37°C в течение ночи.

День 2. Добавление соединения и покрытие планшетов антителом для захвата**Добавление соединения**

1. Дозировали 40 мкл OptiMEM™ (P/S) с доксициклином (исходный раствор 1:1000=конечный раствор 0,1 мкМ) в каждую лунку планшета, содержащего соединение, с применением Multidrop Combi под вытяжкой
2. Удаляли планшет с клетками из инкубатора, переворачивали/промокали и переносили непосредственно в Bravo для переноса соединений
3. Возвращали планшеты в инкубатор на ночь.

Покрывание планшетов от MSD

1. Растворяли антитело для захвата (поликлональное антитело козы к ААТ) до 5 мг/мл (1:200) в PBS (без BSA).
2. Дозировали 25 мкл разбавленного антитела для захвата в лунки 384-луночного планшета с высокой степенью связывания от MSD с применением Multidrop, оснащенного стандартной кассетой.
3. Инкубировали в течение ночи при 4°C

Получение растворов блокатора А (BSA)

1. Получение раствора 5% блокатора А (BSA) от MSD согласно инструкции производителя.
2. Дополнительное разбавление 5% блокатора А от MSD в PBS до 1% (блокатора А) при необходимости.

День 3. Осуществление анализа на основе MSD**Планшеты для блокирования**

1. Промывали планшет 1х с помощью 50 мкл буфера для промывки (PBS+0,5% Tween 20) и добавляли 35 мкл 5% буфера для блокирования А для блокирования неспецифического связывания в дозаторе для промывки.
2. Вращали планшеты на шейкере в течение 1 часа при 600 об./мин.

Получение стандартов М-ААТ

1. Разводили исходный раствор М-ААТ до 1,6 мкг/мл в 1% растворе блокатора А, содержащем BSA (хранили при -70°C); затем получали последовательные разведения 12 × 1:2 в 1% растворе блокатора А.
2. Наибольшая начальная концентрация в планшете от MSD составляет 320 нг/мл. Такие разбавления соответствуют конечной концентрации, составляющей 320, 160, 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,312, 0,156 нг/мл.

Планшет для разбавления

1. Добавляли 80 мкл 1% аналитического буфера во все планшеты, за исключением колонок 1/24 (стандарты) с помощью Multidrop Combi
2. Добавляли стандарты разбавления в колонки 1 и 24
3. Быстро центрифугировали планшеты для разбавления при 1200 об./мин.

Планшет с клетками

1. Аспирировали колонки, в которые будут помещены стандарты из планшетов с

клетками под вытяжкой, используя 16-контактный аспиратор.

Получали эластазу нейтрофилов человека (hNE)

1. Получали раствор эластазы нейтрофила человека с концентрацией 1 мкг/мл путем разбавления в растворе 1% блокатора А.

а. В небольшой флакон вместимостью 100 мкг добавляли 1 мл PBS (100 мкг/мл).

і. Раствор можно затем разбавлять до соотношения 1:100 в 1% аналитическом буфере до конечной концентрации, составляющей 1 мкг/мл.

MSD - добавляли hNE (20 мкл/лунка)

1. После того как в планшете от MSD происходило блокирование в течение по меньшей мере 1 часа планшет промывали 1х с помощью 50 мкл буфера для промывки (PBS+0,5% Tween 20) и затем добавляли 20 мкл hNE в каждую лунку.

Bravo - планшет для клеток - планшет для разбавления - планшет от MSD

С применением аспиратора от Bravo переносили 10 мкл из планшета для клеток в планшет для разбавления (разбавление в 9 раз).

1. Смешивали 3×25 мкл, затем аспирировали 5 мкл, переносили в планшет от MSD (5-кратное разбавление).

2. Смешивали 3×10 мкл. Общее разбавление являлось 45-кратным.

3. Встряхивали планшеты при 600 об./мин. в течение 1,5 часа

Функциональное обнаружение антитела к hNE

1. Промывали планшет 1X с помощью буфера для промывки

2. Добавляли 25 мкл меченого серой моноклонального антитела мыши к эластазе, разбавленного до 0,45 мкг/мл (1:2000) в 1% растворе блокатора А, во все лунки планшета от MSD для определения функциональной активности с применением устройства для промывки/дозатора.

Примечание: разбавление, необходимое для достаточного сигнала должно быть определено для каждой новой партии меченого антитела.

3. Инкубировали при к. т., встряхивали при 600 об./мин. в течение 1 часа.

Конечная промывка и считывание изображений с помощью устройства для считывания от MSD

1. Промывали планшет 1х и добавляли 25 мкл буфера для промывки в планшет.

2. Делали 2х буфер для считывания

3. Удаляли буфер для промывки из планшета от MSD

4. Переносили 35 мкл 2х буфера для считывания в планшет от MSD с применением Bravo и переносили непосредственно в устройство от MSD для считывания.

Анализ данных в программном обеспечении Discovery Workbench 4.0 от MSD и значения EC_{50} определяли с применением Genedata.

В. Биохимический анализ (анализ активности эластазы Z-AAT)

[00345] Посредством данного анализа измеряли модулирование твердых форм соединения 1, раскрытого в данном документе, в отношении активности SERPIN Z-AAT с применением очищенного белка Z-AAT и очищенной эластазы нейтрофилов человека

(hNE). В нормальных условиях, когда активный мономерный Z-ААТ сталкивается с протеазой, такой как трипсин или эластаза, он образует ковалентно связанный комплекс «самоубийства» 1:1, в котором как ААТ, так и протеаза необратимо инактивированы. Однако, связывание соединений с Z-ААТ может привести к снижению активности SERPIN. В таких случаях, когда протеаза сталкивается со связанным с соединением Z-ААТ, протеаза расщепляет и инактивирует Z-ААТ, при этом сама не инактивируется.

МАТЕРИАЛЫ

Реагенты

PBS буфер (для приготовления питательных сред) + 0,01% детергента BRIJ35 (№ в каталоге Calbiochem 203728)

Среды Opti-MEM (Fisher 11058-021)

Эластаза нейтрофилов человека (hNE, Athens Research #16-14-051200)

Исходный раствор 3,4 мкМ (0,1 мг/мл) получали в 50 мМ ацетата Na, pH 5,5, 150 мМ NaCl, хранили при -80°C .

Субстрат для эластазы V (ES V, флюоресцентный пептидный субстрат MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, № в каталоге Calbiochem 324740).

Исходный раствор 20 мМ в DMSO, хранили при -20°C .

Очищали белок Z-ААТ из плазмы крови человека;

12,9 мкМ (0,67 мг/мл) образца Z-ААТ 4942 от Vertex Cambridge от пациента №061-SSN хранили при -80°C .

Планшеты

Corning 4511 (384-луночный планшет с черными лунками и малым объемом)

Приборы

PerkinElmer® EnVision™

ПРОТОКОЛ АНАЛИЗА

Предварительная инкубация Z-ААТ с соединениями

1. 7,5 мкл Z-ААТ (20 нМ) инкубировали с твердыми формами соединения 1 в планшете GCA в течение 1 часа при комнатной температуре.

Добавление hNE

1. 7,5 мкл раствора HNE (3 нМ в PBS+0,01% BRIJ35) добавляли в планшет GCA.
2. Инкубировали планшет в течение 30 минут для обеспечения образования комплекса «самоубийства» Z-ААТ/HNE.

Добавление субстрата и считывание планшета в PE Envision

1. 7,5 мкл субстрата (300 мкМ раствора субстрата для эластазы (ES V) в PBS+0,01% BRIJ35) дозировали на лунку в планшет GCA.
2. Непосредственное считывание на Envision.

Другие варианты осуществления

[00346] В настоящем изобретении предусмотрены только иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что, основываясь на настоящем изобретении и прилагаемых фигурах и

формуле изобретения, можно осуществлять различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема раскрытого объекта настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Чистая форма С по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

2. Чистая форма С соединения 1 по п. 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $9,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и сигналом при одном или более значениях из $15,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $21,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета;

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 1А**;

пиком ^{19}F ssNMR при $-107,5 \pm 0,2$ ppm и/или

спектром ^{19}F ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 1В**.

3. Форма А в виде Na-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

4. Форма А в виде Na-соли соединения 1 по п. 3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере одном значении из $7,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $11,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 2А**.

5. Форма В в виде Na-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

6. Форма В в виде Na-соли соединения 1 по п. 5, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $3,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 3А**.

7. Форма С в виде Na-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

8. Форма С в виде Na-соли соединения 1 по п. 7, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $19,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $9,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета; и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 4А**; и/или

пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значениях из $138,1 \pm 0,2$ ppm, $121,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $36,7 \pm 0,2$ ppm и $32,1 \pm 0,2$ ppm; и/или

спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 4В**; и/или

пиком ^{23}Na ssNMR при $-11,2 \pm 0,2$ ppm и/или $-14,0 \pm 0,2$ ppm; и/или

спектром ^{23}Na ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 4С**.

9. Форма D в виде Na-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

10. Форма D в виде Na-соли соединения 1 по п. 9, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с сигналами при $3,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $16,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета; и/или рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 5А**; и/или

пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значениях из $175,8 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm, $134,0 \pm 0,2$ ppm, $119,3 \pm 0,2$ ppm, $97,9 \pm 0,2$ ppm, $67,7 \pm 0,2$ ppm и $37,2 \pm 0,2$ ppm; и/или

спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 5В**; и/или

пиком ^{23}Na ssNMR при одном или более значениях из $5,3 \pm 0,2$ ppm, $2,1 \pm 0,2$ ppm, $-5,0 \pm 0,2$ ppm и $-6,3 \pm 0,2$ ppm; и/или

спектром ^{23}Na ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 5С**.

11. Форма А в виде Ca-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

12. Форма А в виде Ca-соли соединения 1 по п. 11, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $17,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и по меньшей мере одном значении из $11,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 6А**.

13. Форма А в виде HCl-соли по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

14. Форма А в виде HCl-соли соединения 1 по п. 13, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $8,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $7,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $9,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 7А**.

15. Форма А в виде сольвата по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1) с DMSO.

16. Форма А в виде сольвата соединения 1 с DMSO по п. 15, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $9,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,1 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $19,8 \pm 0,2$

градуса угла два-тета и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 8А**.

17. Форма А в виде сольвата по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1) с EtOH.

18. Форма А в виде сольвата соединения 1 с EtOH по п. 17, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $20,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $20,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $23,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 9А**; и/или

пиком ^{13}C ssNMR при одном или более значениях из $126,6 \pm 0,2$ ppm, $111,5 \pm 0,2$ ppm, $57,9 \pm 0,2$ ppm, $34,4 \pm 0,2$ ppm, $27,9 \pm 0,2$ ppm и $19,0 \pm 0,2$ ppm; и/или

спектром ^{13}C ssNMR, по сути подобным таковому на **фиг. 9В**.

19. Форма А в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

20. Форма А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 19, характеризующаяся

рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $19,0 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $19,6 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $20,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 10А**.

21. Форма В в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

22. Форма В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 21, характеризующаяся

рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $8,9 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $17,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $22,7 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 11А**.

23. Форма С в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

24. Форма С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 23, характеризующаяся

рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $12,4 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $13,3 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $18,5 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и/или

рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 12А**.

25. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла по сути чистой кристаллической 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединение 1).

26. Форма D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 25, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из $13,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета, $14,8 \pm 0,2$ градуса угла два-тета и $25,2 \pm 0,2$ градуса угла два-тета.

27. Твердая дисперсия, содержащая твердую форму 4-(5-(4-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол-7-ил)бензойной кислоты (соединения 1) или ее соли, сольвата или сокристалла и полимерный носитель; где твердая дисперсия получена путем растворения твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла в системе растворителей, содержащей первый органический растворитель, второй органический растворитель и необязательно воду; при этом,

если вода отсутствует в системе растворителей, объемное соотношение первого органического растворителя и второго органического растворителя составляет от приблизительно 55/45 об./об. до приблизительно 90/10 об./об.; а

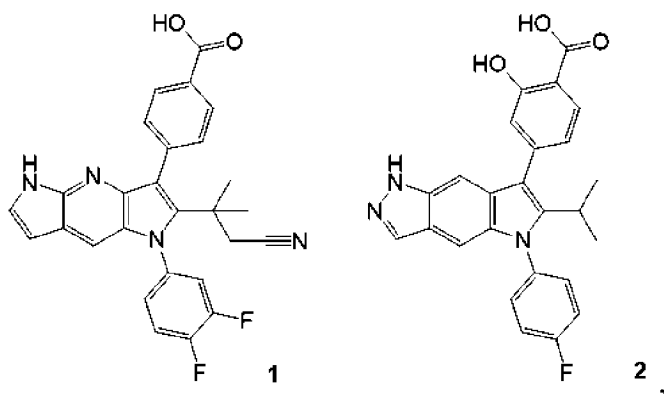
если вода присутствует в системе растворителей, весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет от приблизительно 55/35/10 вес/вес до приблизительно 80/10/10 вес/вес или от приблизительно 55/35/10 вес/вес до приблизительно 65/34,5/0,5 вес/вес; при этом, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес, твердая дисперсия содержит более чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла.

28. Твердая дисперсия по п. 27, где твердая дисперсия содержит не менее чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла; и где, если весовое соотношение первого органического растворителя, второго органического растворителя и воды составляет приблизительно 55/35/10 вес/вес, твердая дисперсия содержит более чем приблизительно 50% вес/вес твердой формы соединения 1 или его соли, сольвата или сокристалла.

29. Твердая дисперсия по п. 27 или п. 28, где полимер представляет собой PVP-VA или HPMCAS-H; и/или первый органический растворитель выбран из DCM, THF и Me-THF; и/или второй органический растворитель представляет собой MeOH или EtOH.

30. Твердая дисперсия по любому из пп. 27-29, где твердая дисперсия представляет собой высушенную распылением дисперсию.

31. Соединение, представленное одной из следующих структурных формул:



его таутомер, дейтерированное производное данного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанного.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая чистую форму С соединения 1 по п. 1 или п. 2; или форму А в виде Na-соли соединения 1 по п. 3 или п. 4; или форму В в виде Na-соли соединения 1 по п. 5 или п. 6; или форму С в виде Na-соли соединения 1 по п. 7 или п. 8; или форму D в виде Na-соли соединения 1 по п. 9 или п. 10; или форму А в виде Ca-соли соединения 1 по п. 11 или п. 12; или форму А в виде HCl-соли соединения по п. 13 или п. 14; или форму А в виде сольвата соединения 1 с DMSO по п. 15 или п. 16; или форму А в виде сольвата соединения 1 с EtOH по п. 17 или п. 18; или форму А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 19 или п. 20; или форму В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 21 или п. 22; или форму С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 23 или п. 24; или форму D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 25 или п. 26; или твердую дисперсию по любому из пп. 27-30; или соединение по п. 31 или его таутомер, дейтерированное производное данного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного и фармацевтически приемлемый носитель.

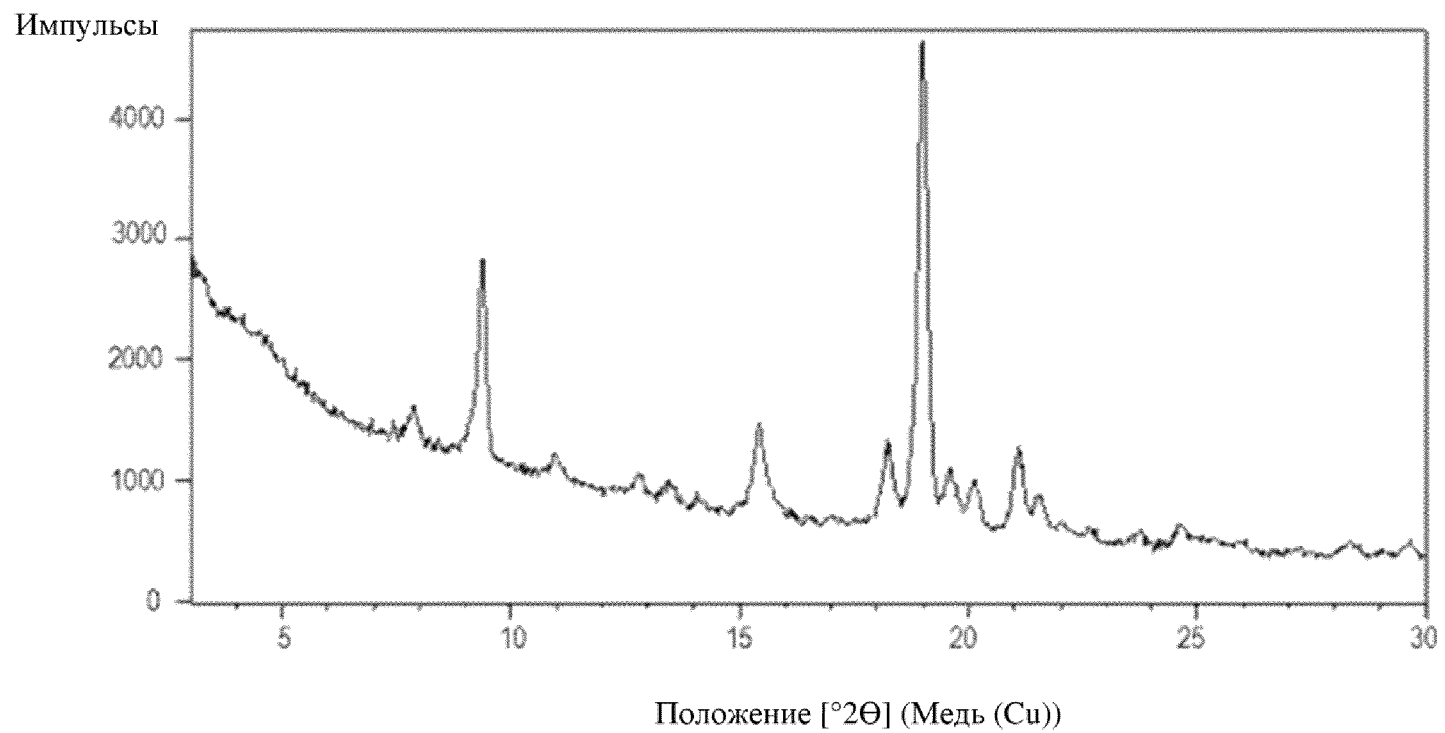
33. Способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, чистой формы С соединения 1 по п. 1 или 2; или формы А в виде Na-соли соединения 1 по п. 3 или п. 4; или формы В в виде Na-соли соединения 1 по п. 5 или п. 6; или формы С в виде Na-соли соединения 1 по п. 7 или п. 8; или формы D в виде Na-соли соединения 1 по п. 9 или п. 10; или формы А в виде Ca-соли соединения 1 по п. 11 или п. 12; или формы А в виде HCl-соли соединения по п. 13 или п. 14; или формы А в виде сольвата соединения 1 с DMSO по п. 15 или п. 16; или формы А в виде сольвата соединения 1 с EtOH по п. 17 или п. 18; или формы А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 19 или п. 20; или формы В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 21 или п. 22; или формы С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 23 или п. 24; или формы D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 25 или п. 26; или твердой дисперсии по любому из пп. 27-30; или соединения по п. 31 или его таутомера, дейтерированного производного данного соединения или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного и фармацевтически приемлемого носителя, или фармацевтической композиции по п. 32.

34. Способ по п. 33, где

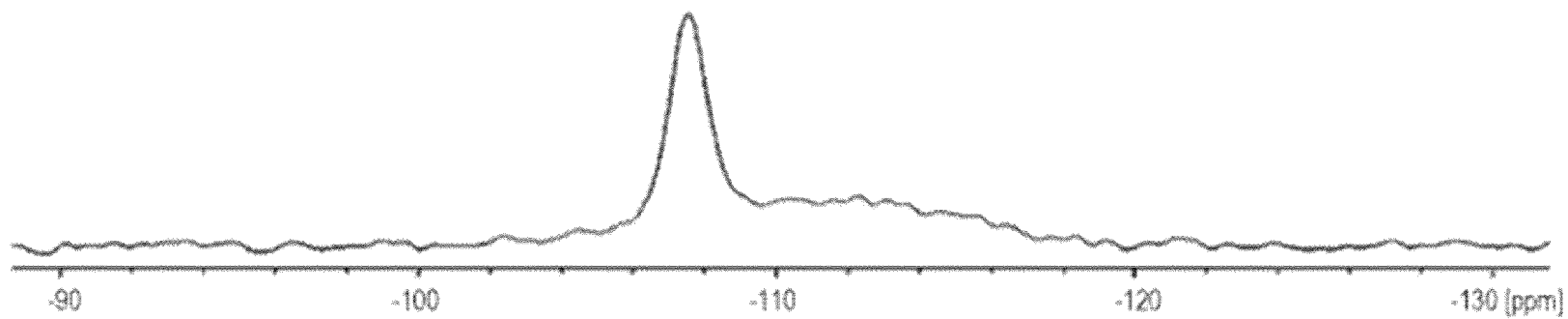
пациент характеризуется наличием Z-мутации в альфа-1-антитрипсине; или
пациент характеризуется наличием SZ-мутации в альфа-1-антитрипсине; или
пациент является гомозиготным по Z-мутациям в альфа-1-антитрипсине.

35. Способ модулирования активности альфа-1-антитрипсина, включающий приведение в контакт указанного альфа-1-антитрипсина с чистой формой С соединения 1 по п. 1 или п. 2; или формой А в виде Na-соли соединения 1 по п. 3 или п. 4; или формой В в виде Na-соли соединения 1 по п. 5 или п. 6; или формой С в виде Na-соли соединения 1 по п. 7 или п. 8; или формой D в виде Na-соли соединения 1 по п. 9 или п. 10; или формой А в виде Са-соли соединения 1 по п. 11 или п. 12; или формой А в виде HCl-соли соединения по п. 13 или п. 14; или формой А в виде сольвата соединения 1 с DMSO по п. 15 или п. 16; или формой А в виде сольвата соединения 1 с EtOH по п. 17 или п. 18; или формой А в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 19 или п. 20; или формой В в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 21 или п. 22; или формой С в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 23 или п. 24; или формой D в виде тартратной соли или сокристалла соединения 1 по п. 25 или п. 26; или твердой дисперсией по любому из пп. 27-30; или соединением по п. 31 или его таутомером, дейтерированным производным данного соединения или таутомера, или фармацевтически приемлемой солью вышеуказанного и фармацевтически приемлемым носителем, или фармацевтической композицией по п. 32.

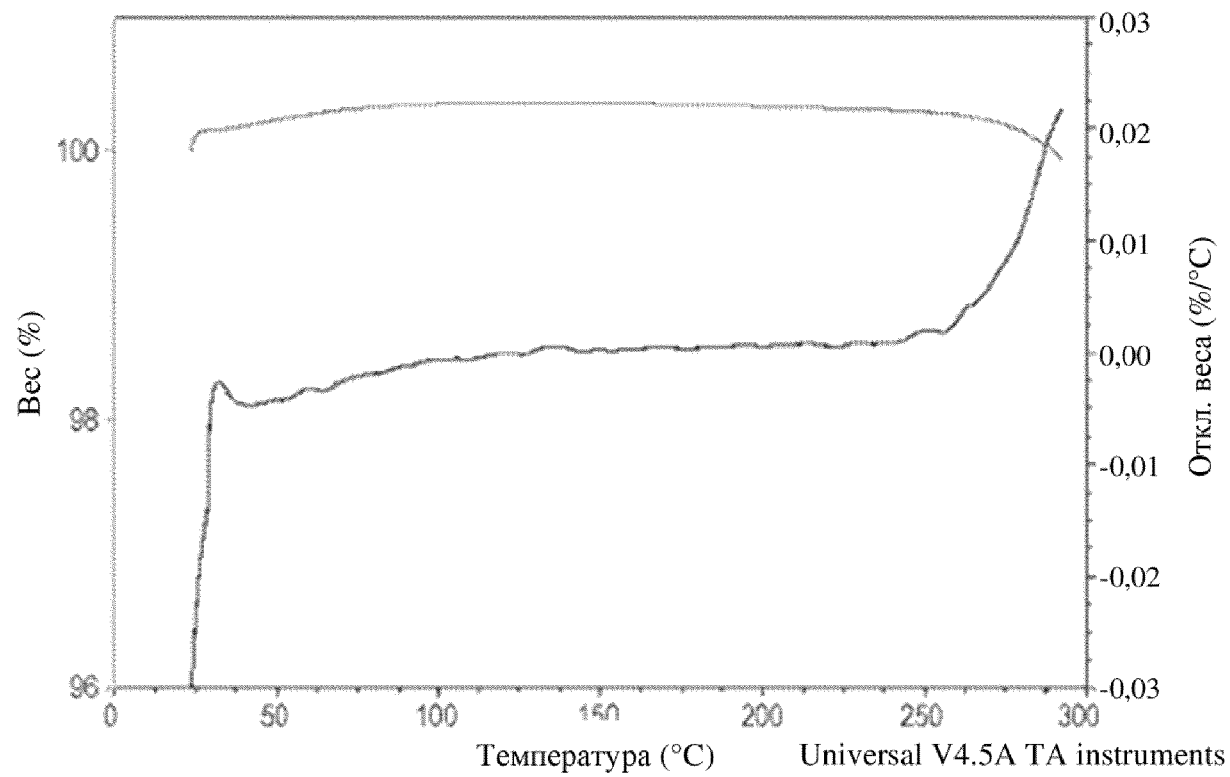
По доверенности



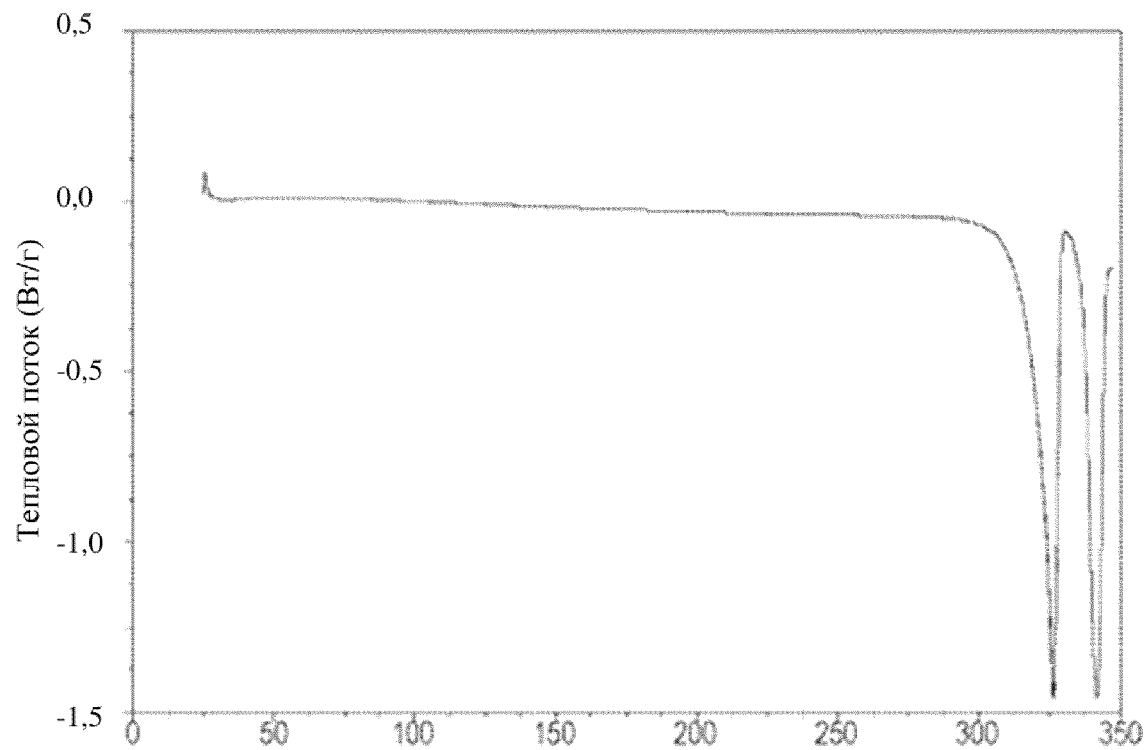
Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 1С

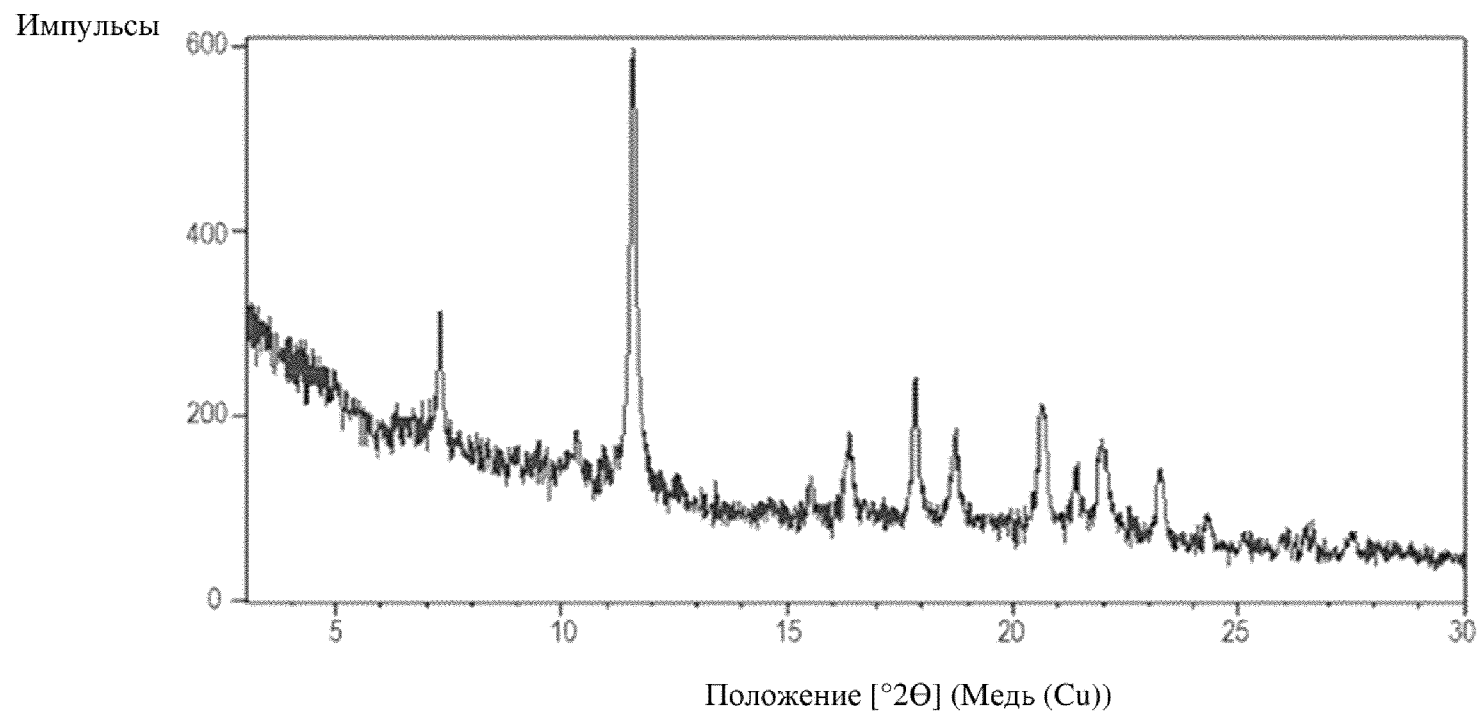


Экзотермический эффект направлен вверх

Температура (°C)

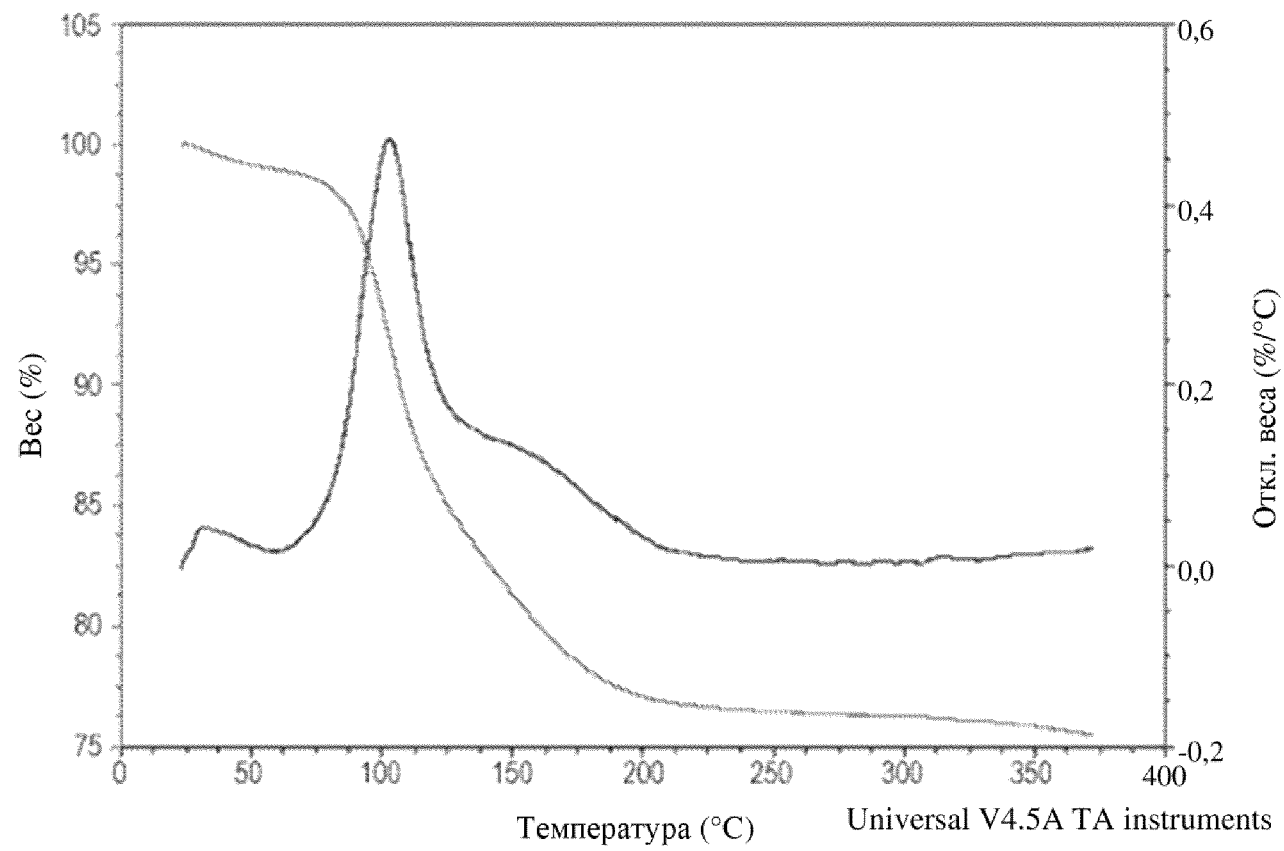
Universal V4.5A TA instruments

Фиг. 1D

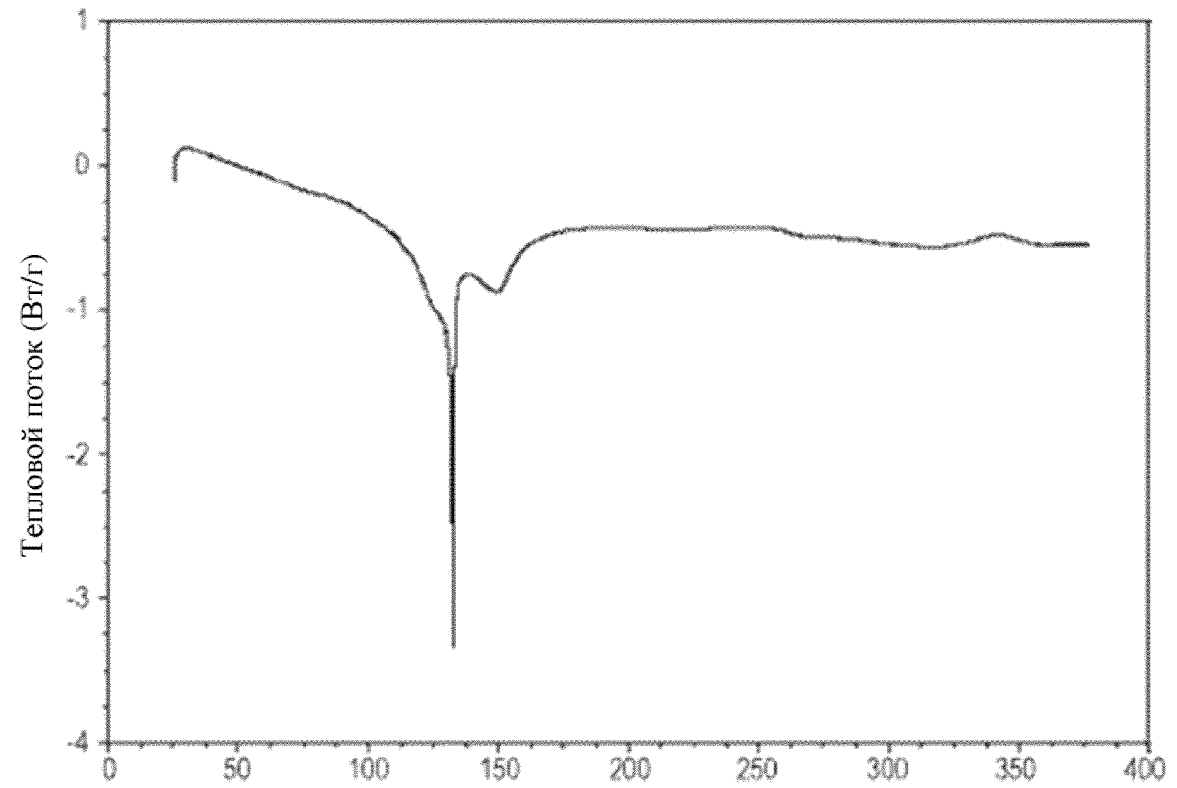


5/41

Фиг. 2А



Фиг. 2В

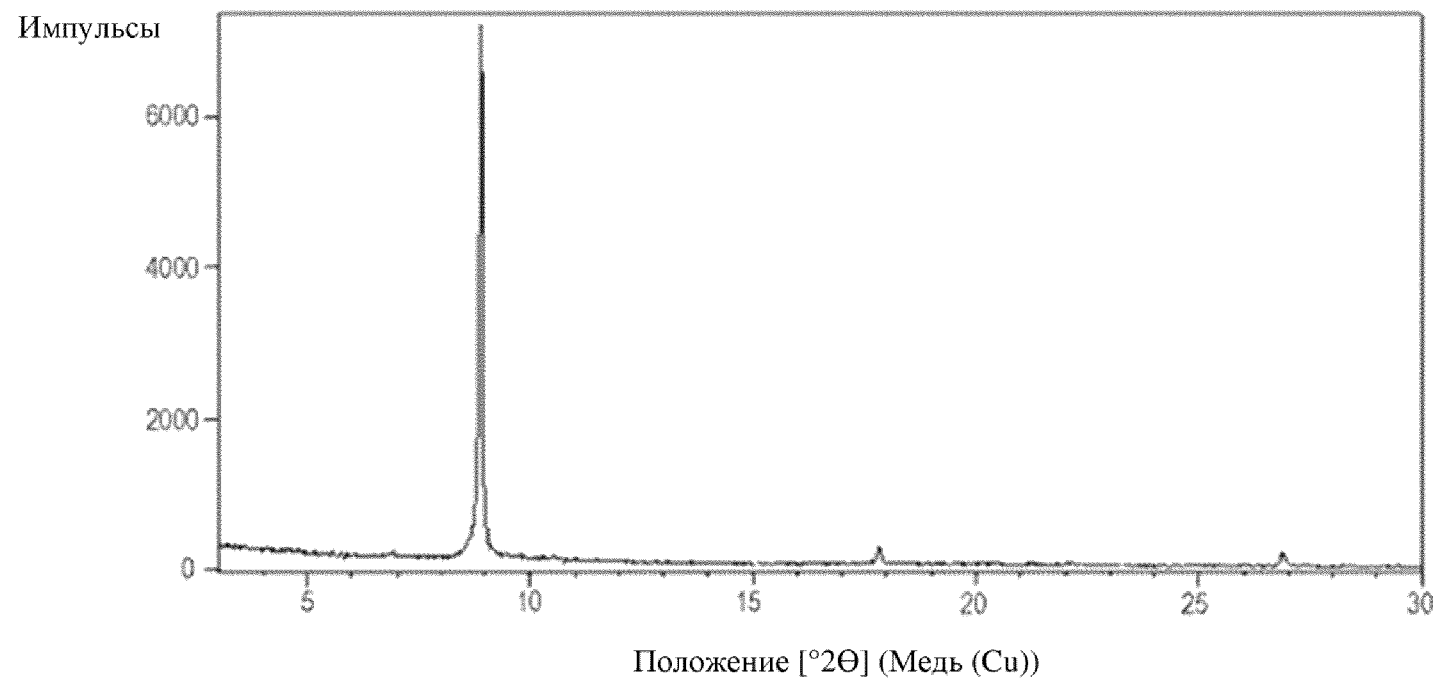


Экзотермический
эффект направлен
вверх

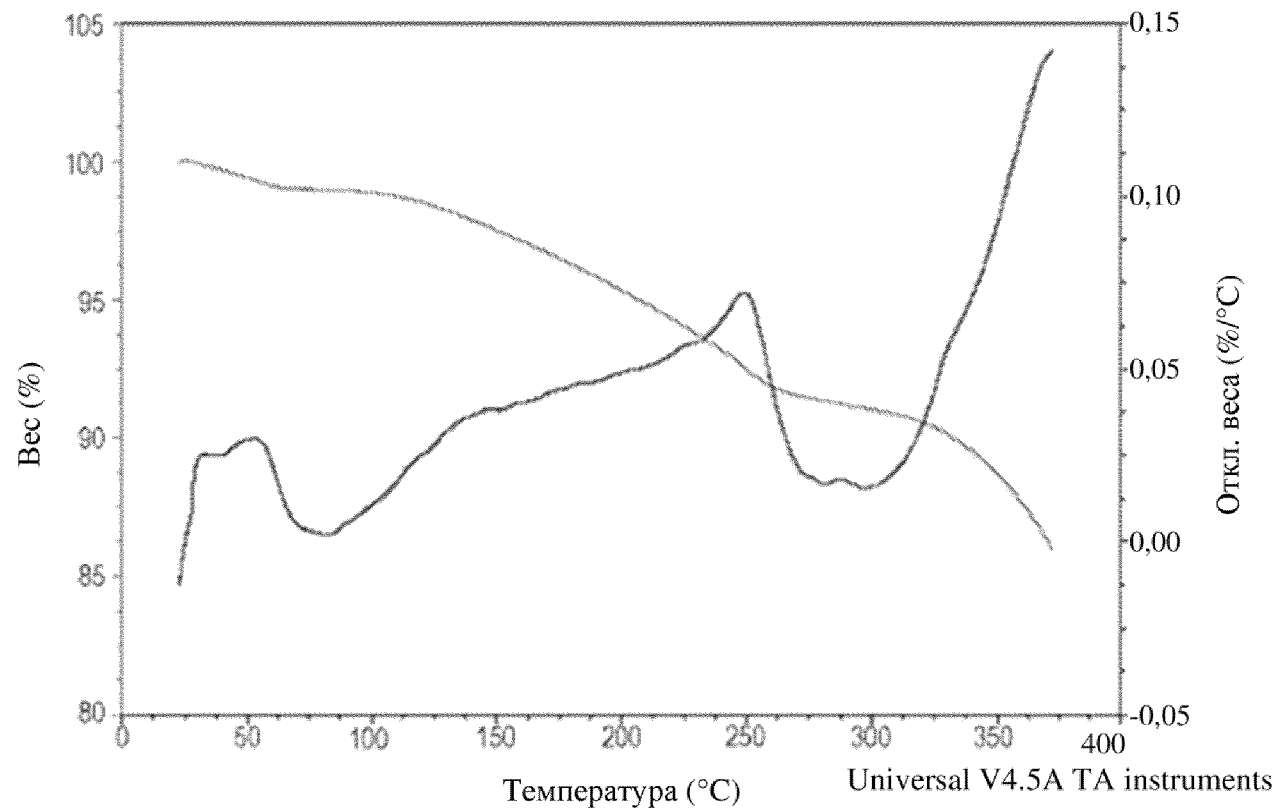
Температура (°C)

Universal V4.5A TA instruments

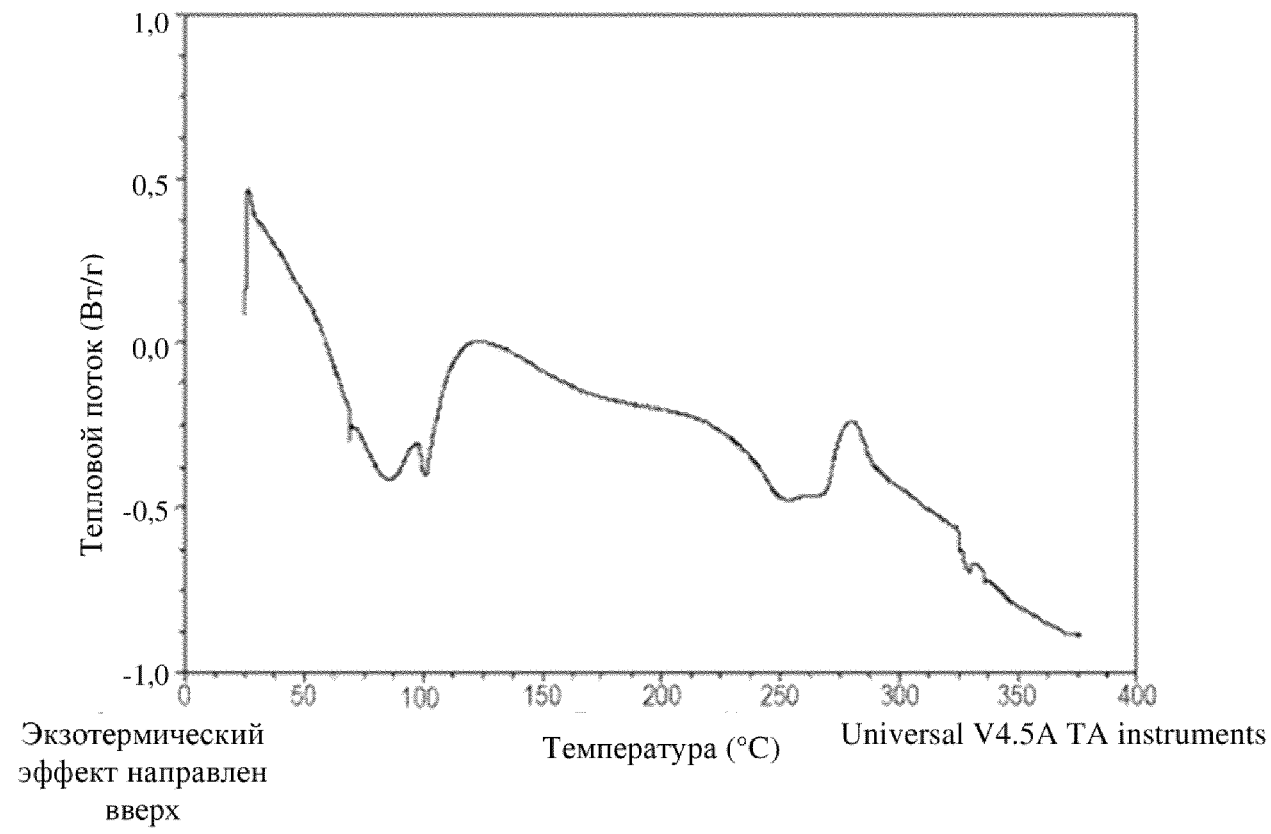
Фиг. 2С



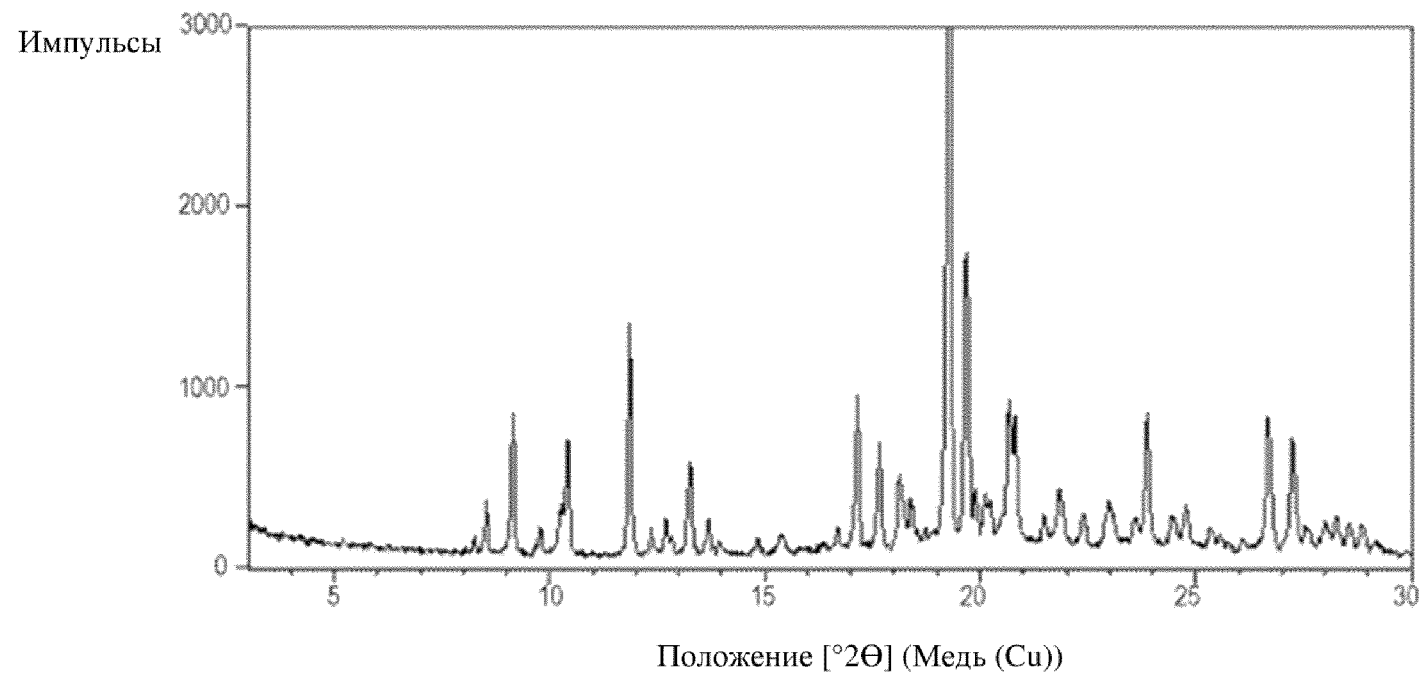
Фиг. 3А



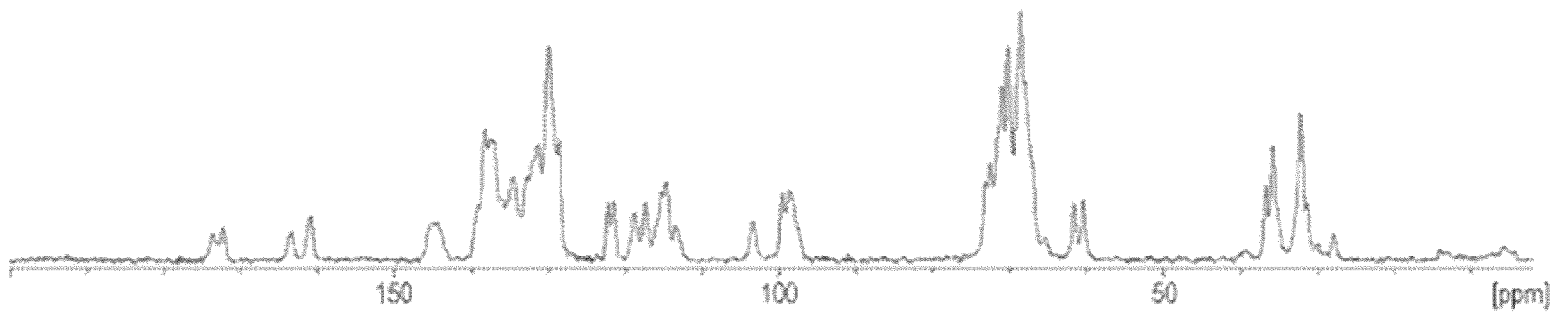
Фиг. 3В



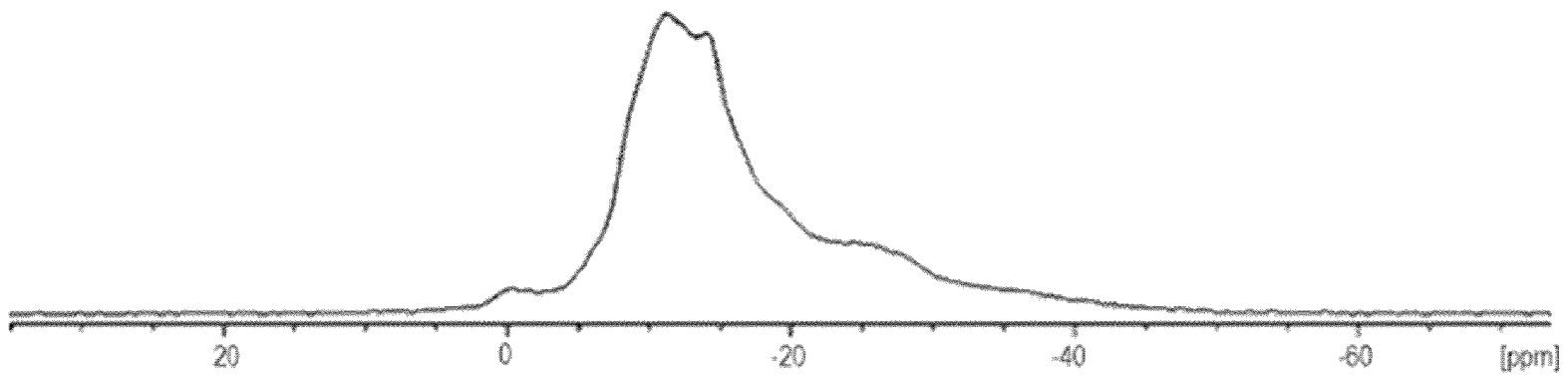
Фиг. 3С



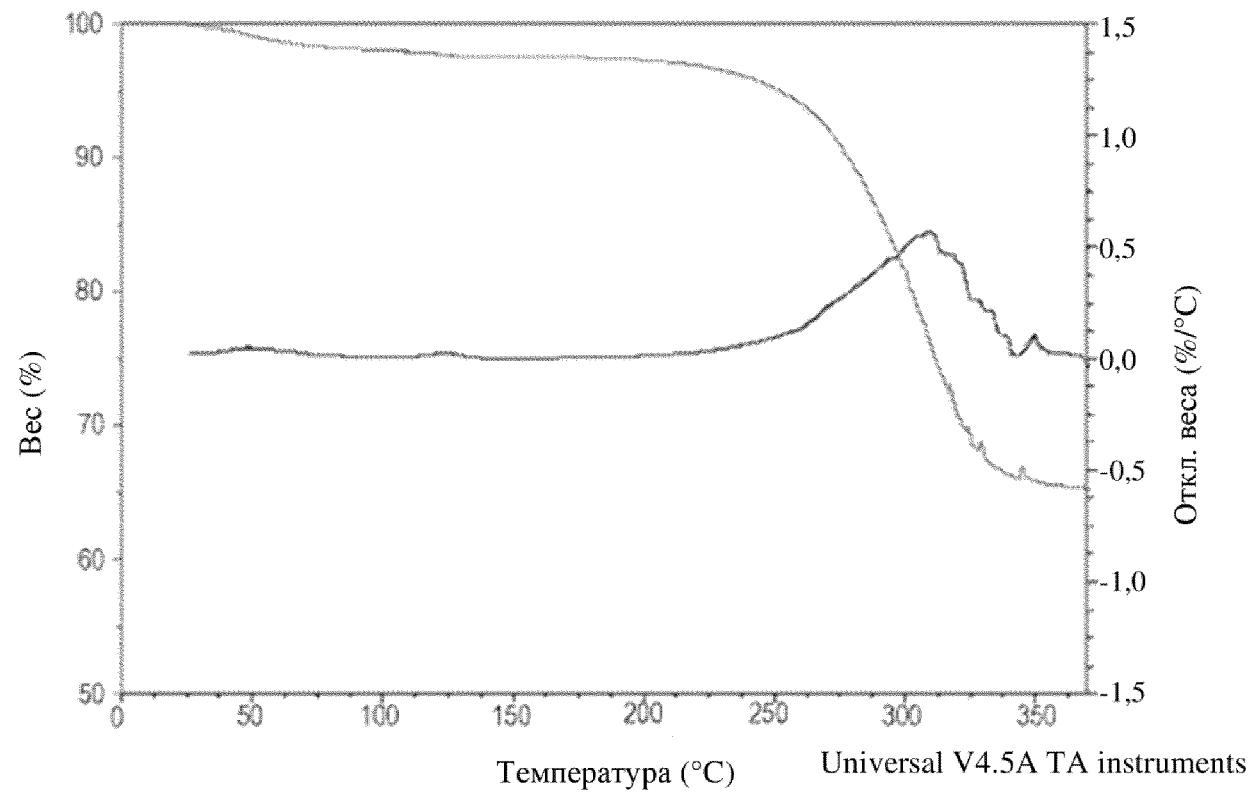
Фиг. 4А



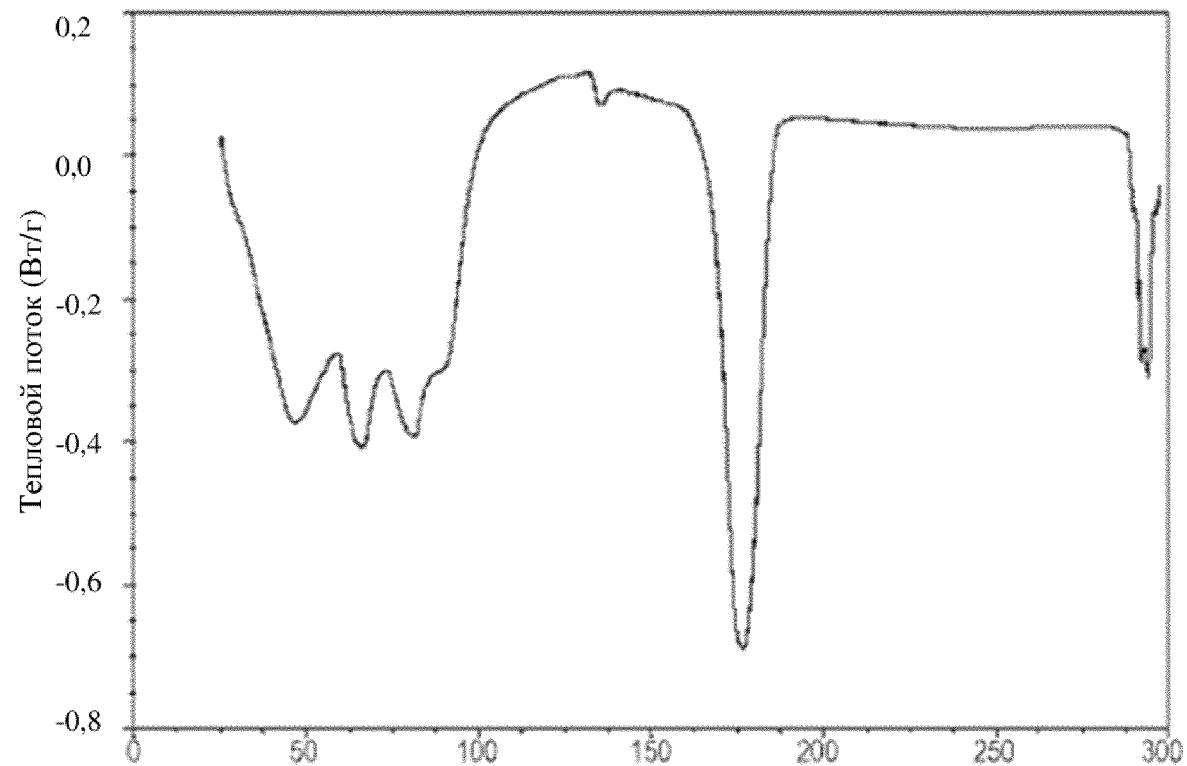
Фиг. 4В



Фиг. 4С



Фиг. 4D

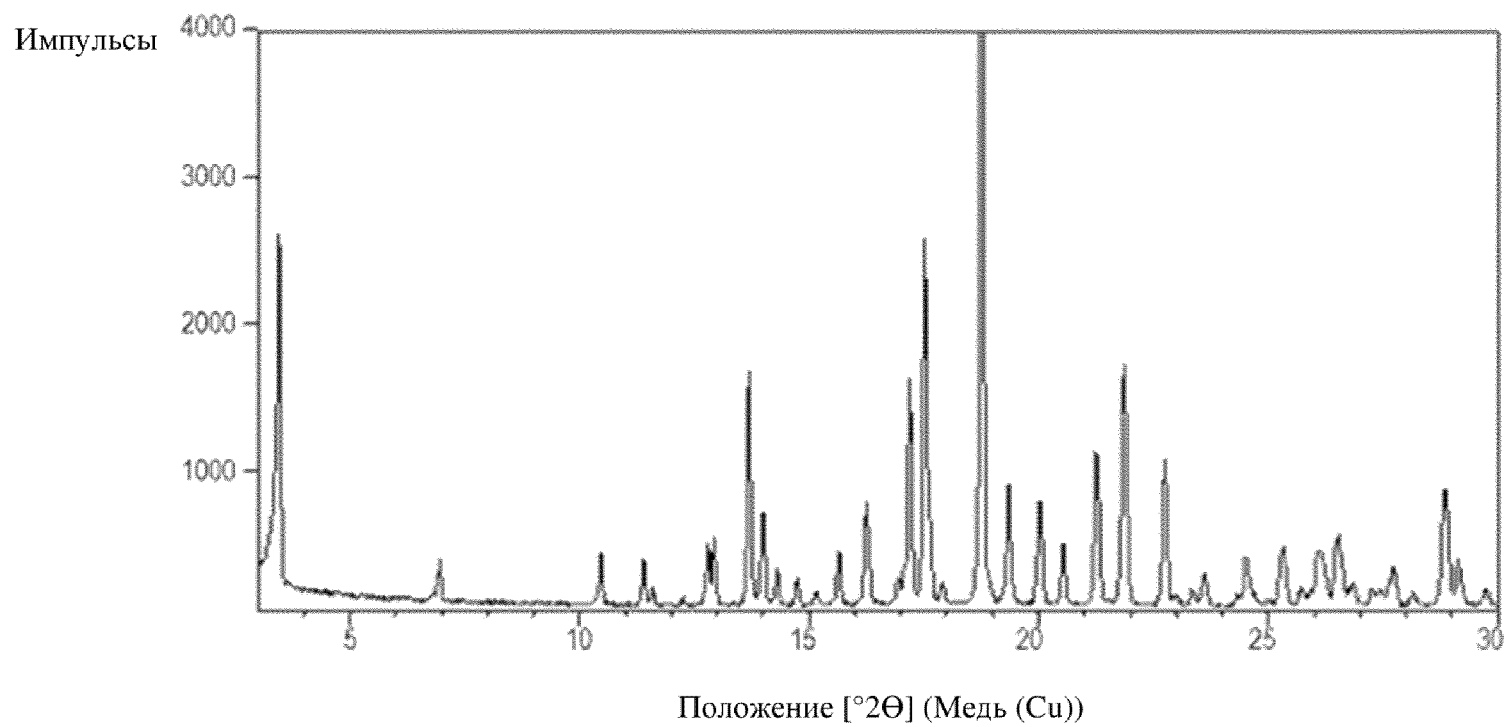


Экзотермический эффект направлен вверх

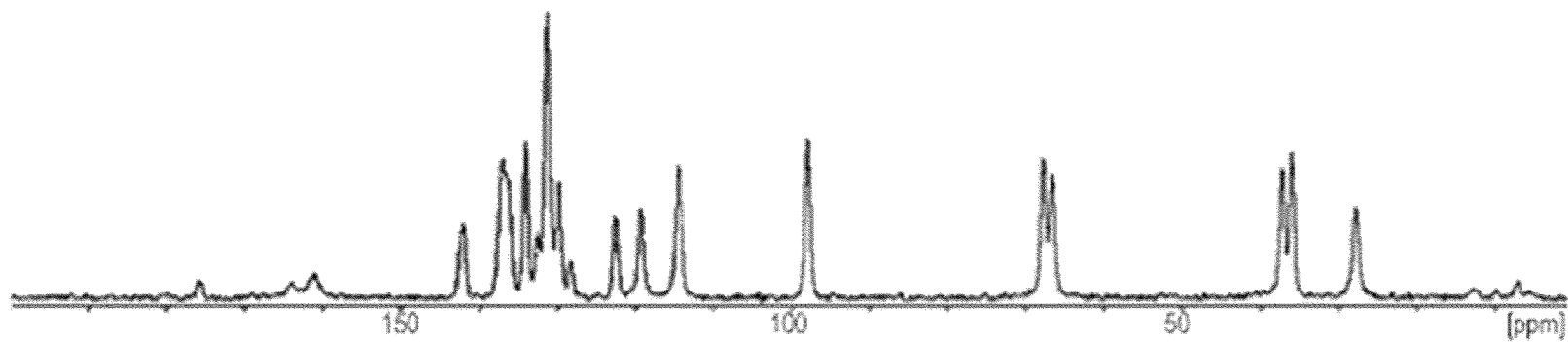
Температура (°C)

Universal V4.5A TA instruments

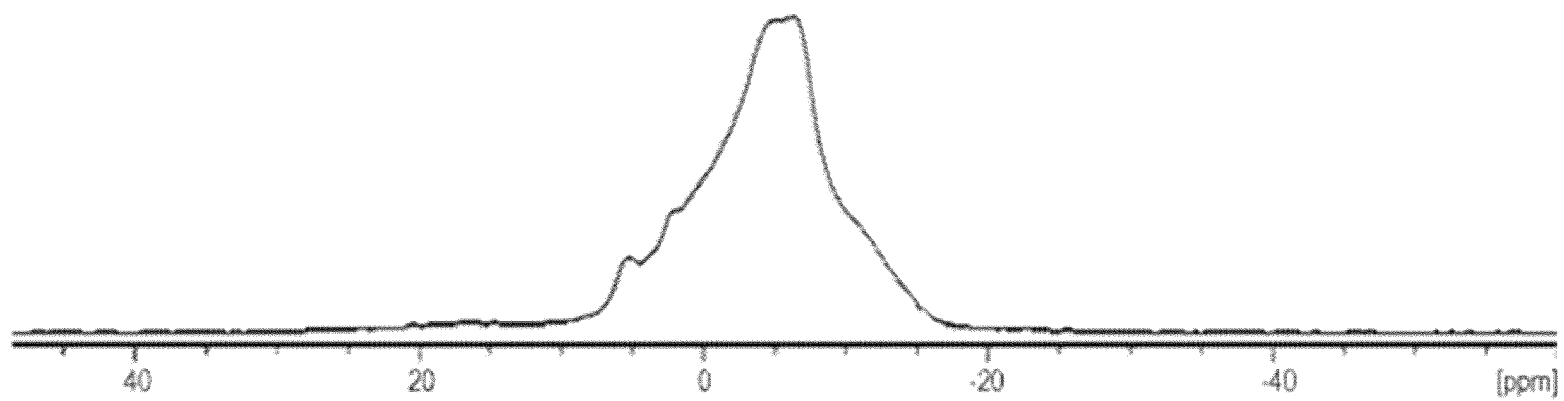
Фиг. 4Е



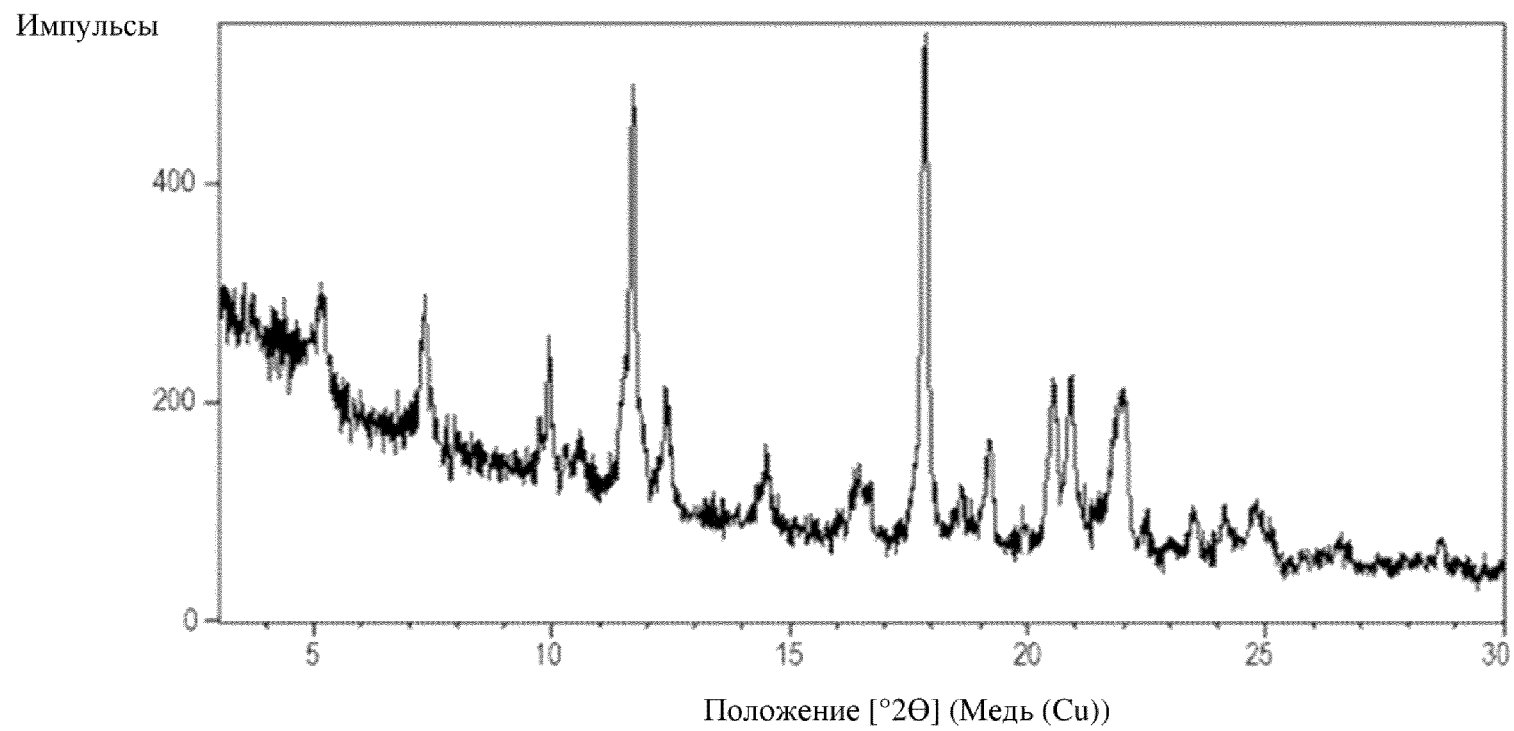
Фиг. 5А



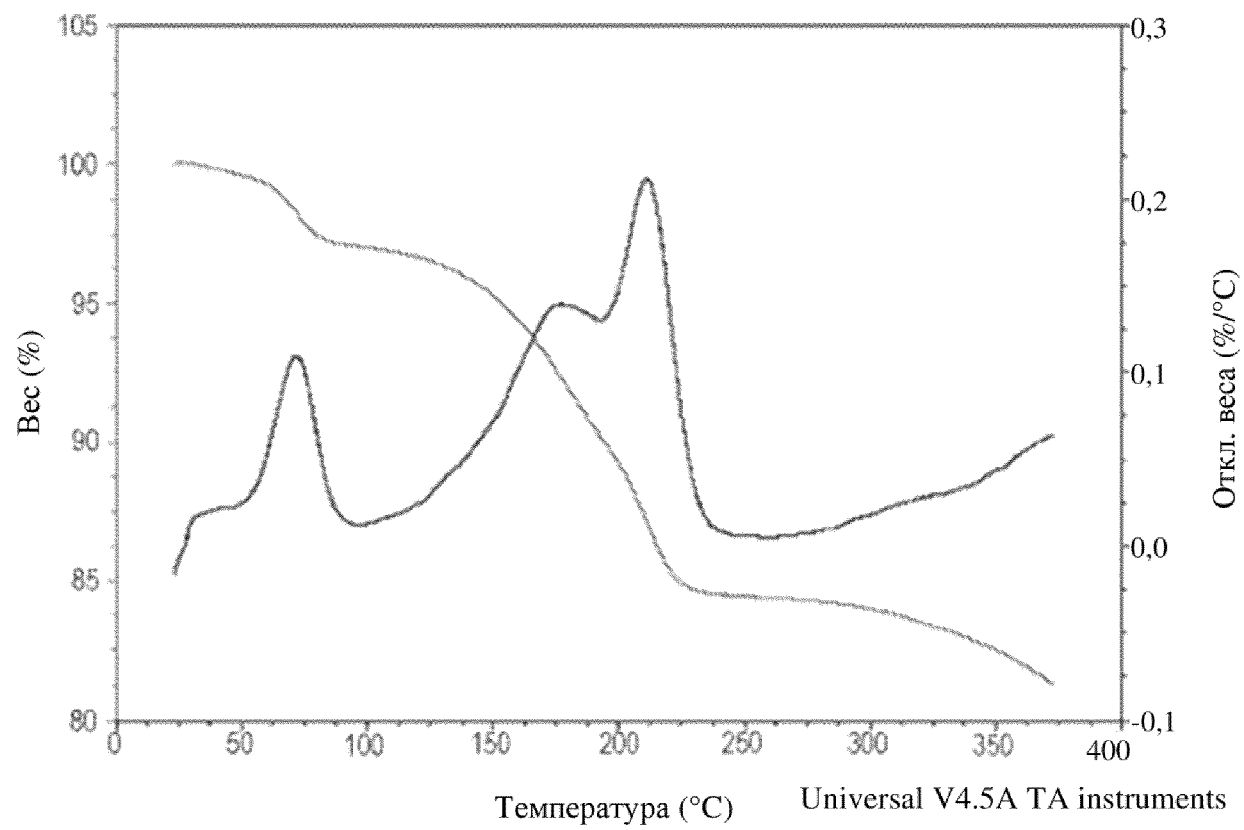
Фиг. 5В



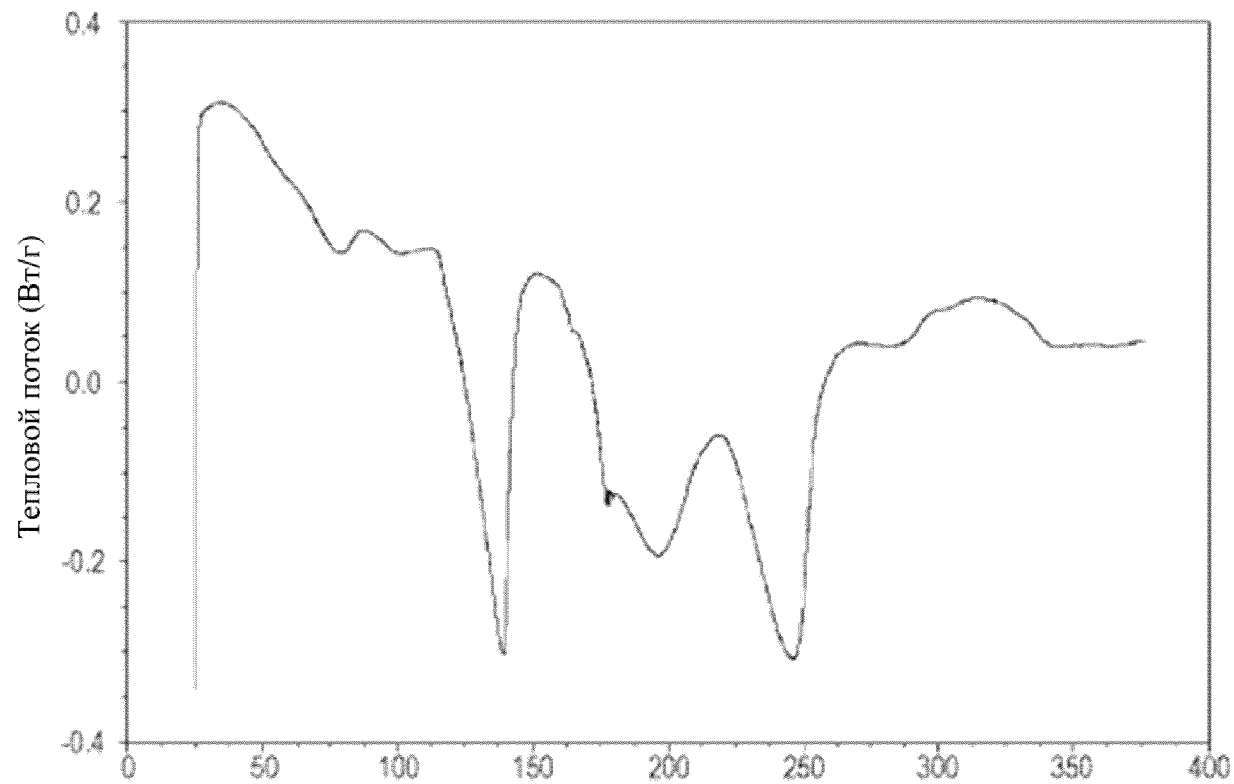
Фиг. 5С



Фиг. 6А



Фиг. 6В

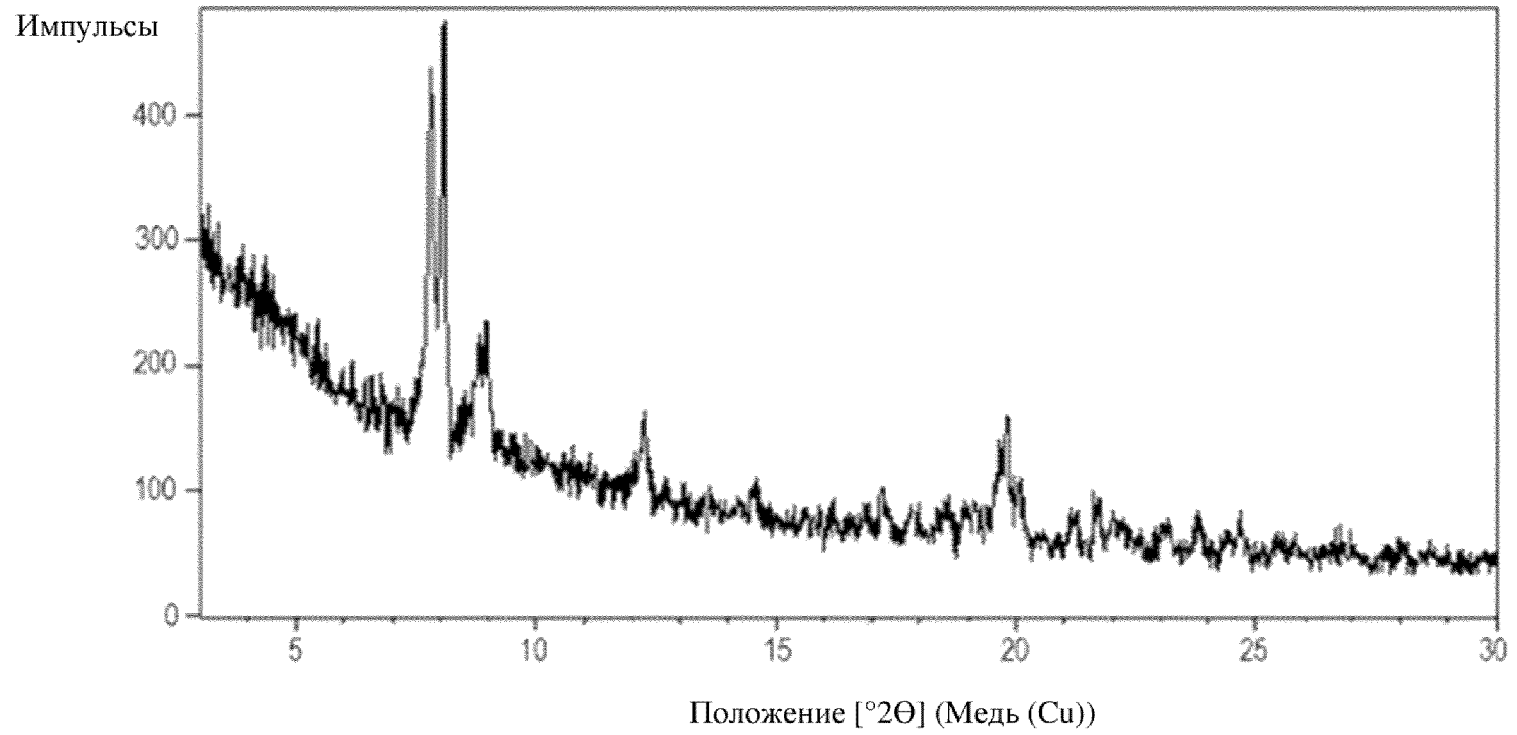


Экзотермический эффект направлен вверх

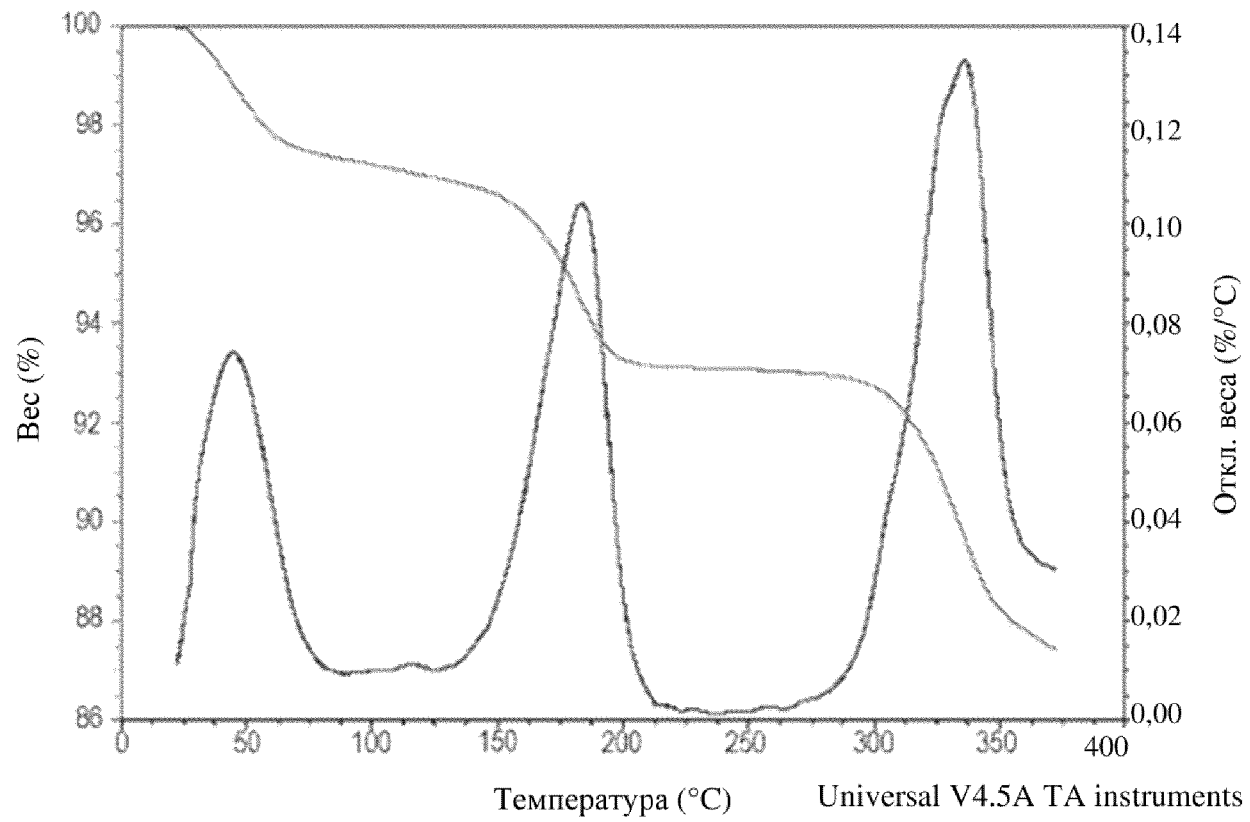
Температура (°C)

Universal V4.5A TA instruments

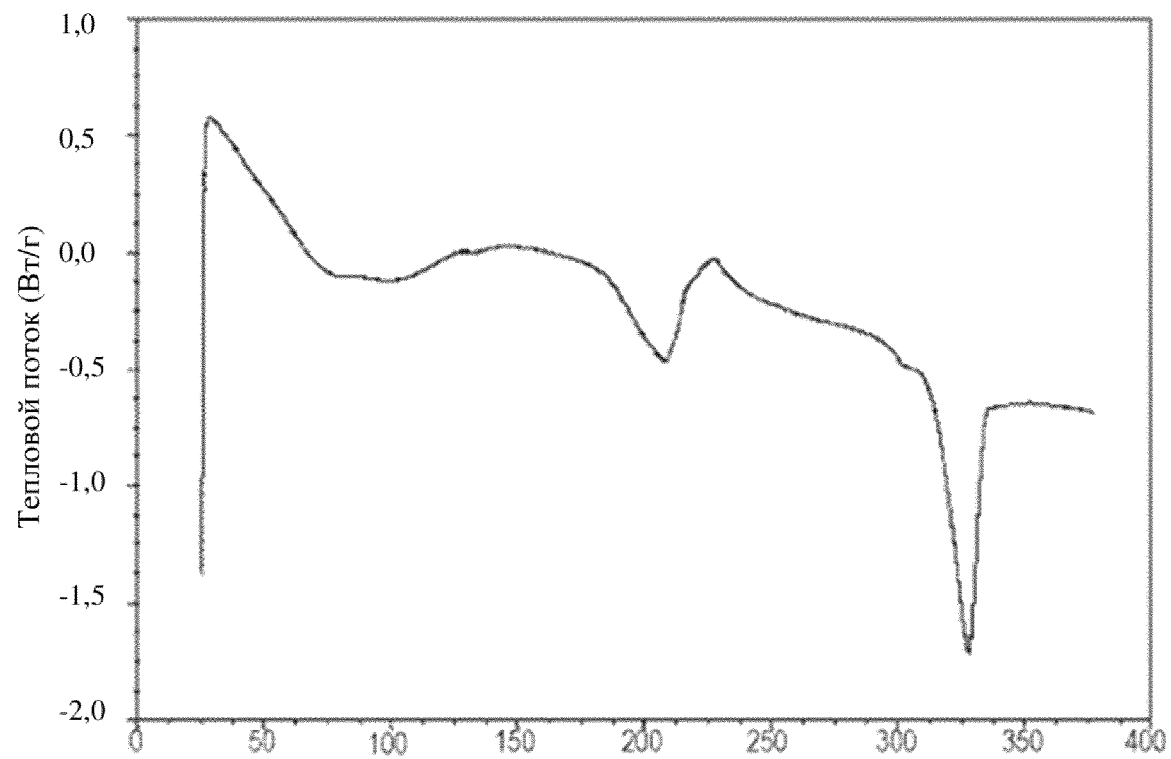
Фиг. 6С



Фиг. 7А



Фиг. 7В

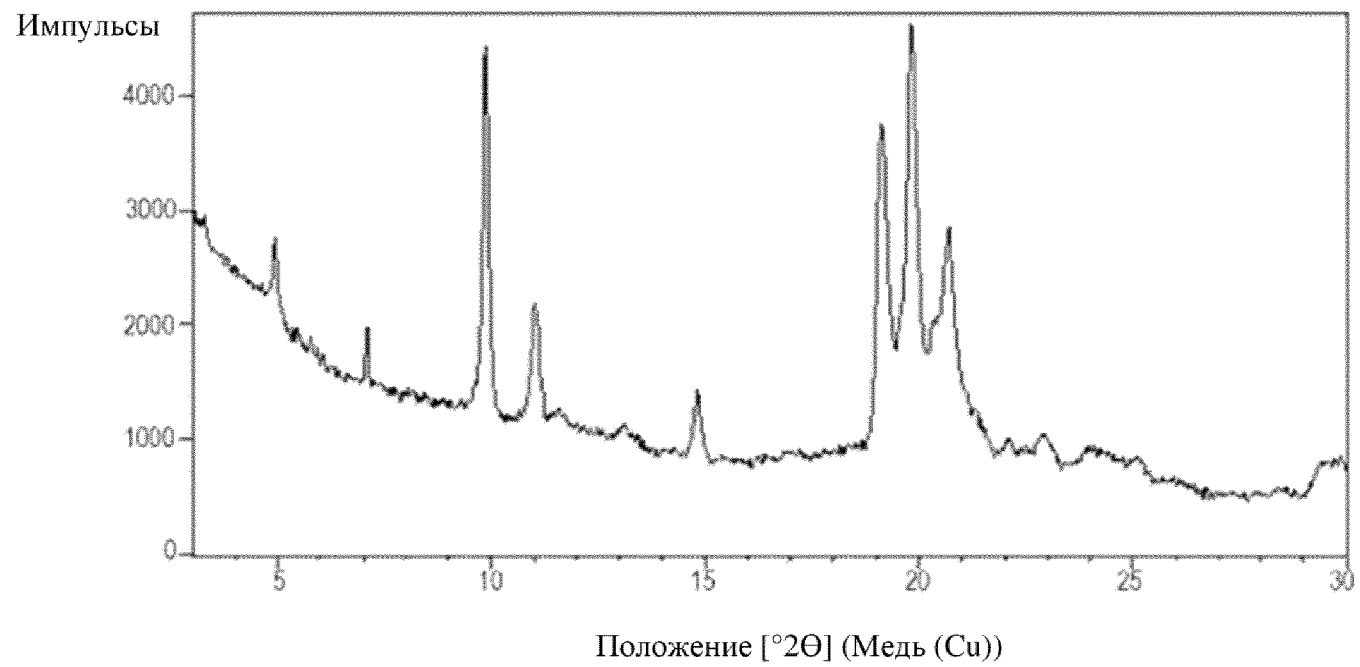


Экзотермический эффект направлен вверх

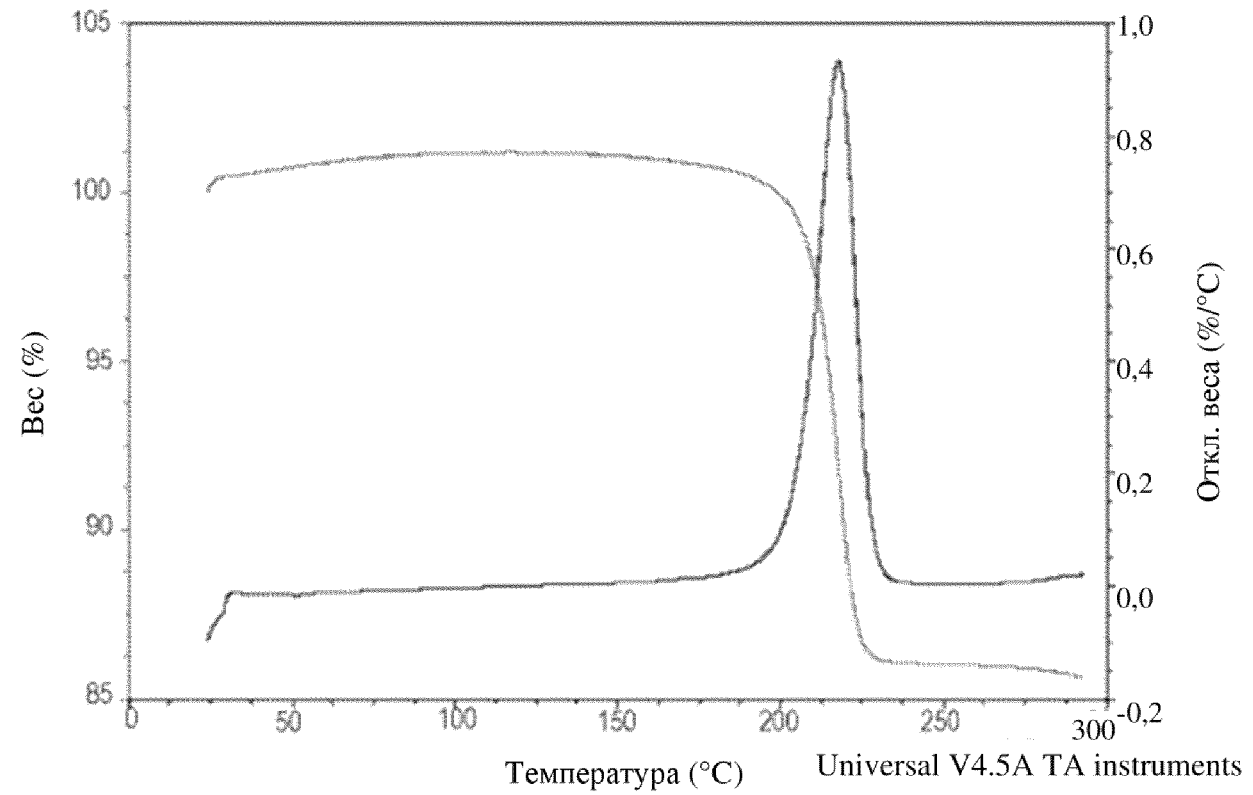
Температура (°C)

Universal V4.5A TA instruments

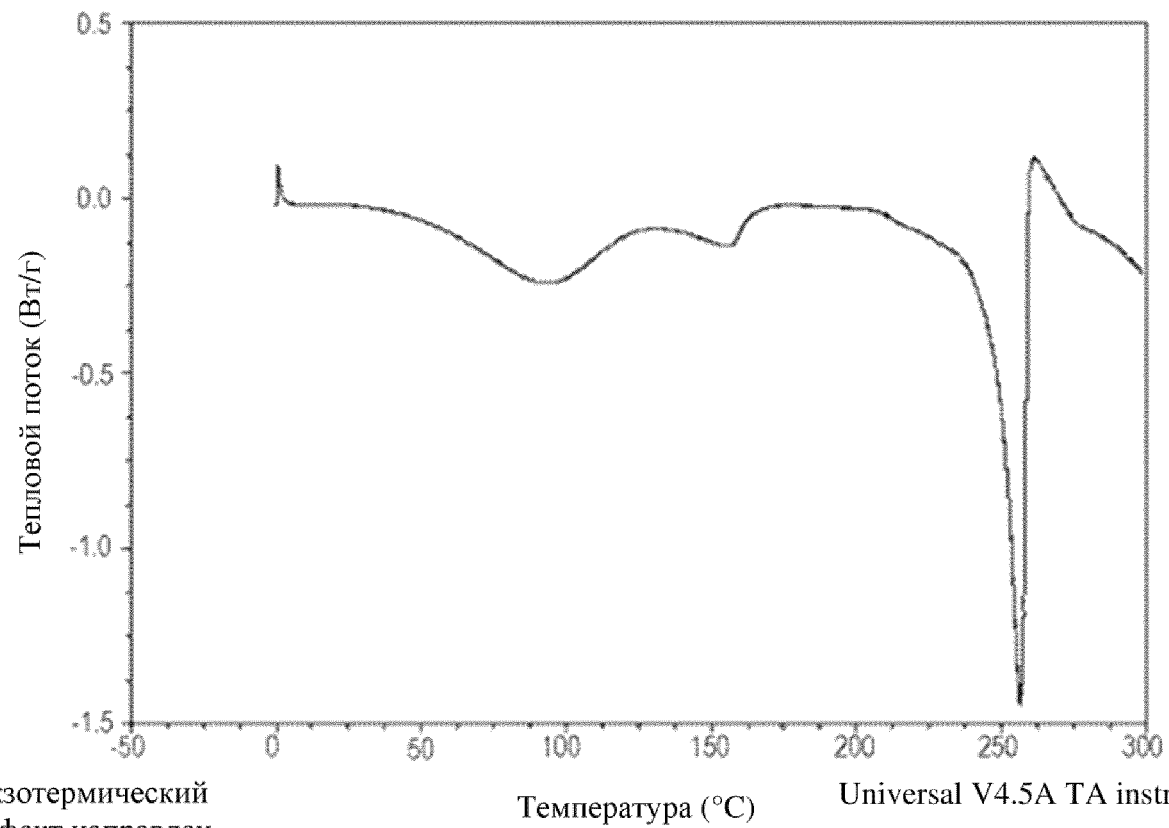
Фиг. 7С



Фиг. 8А

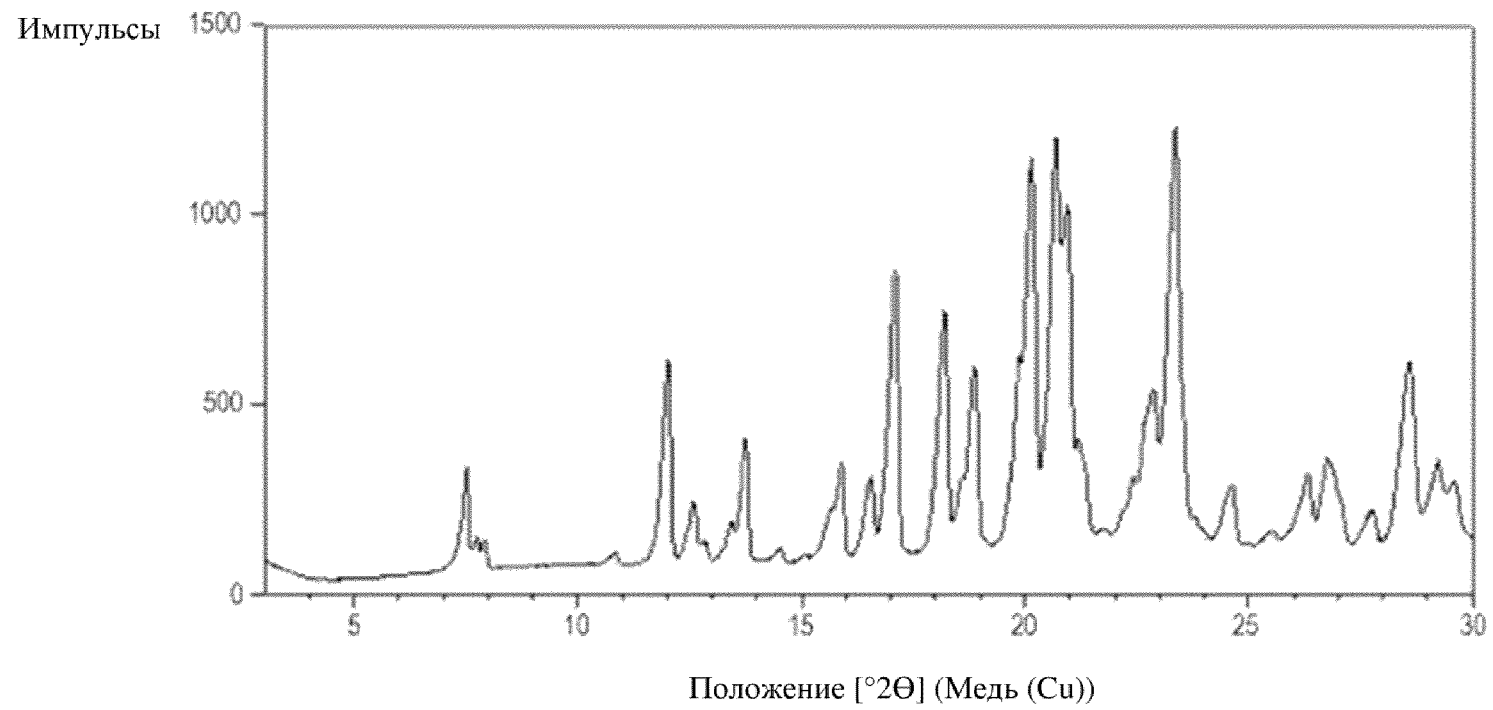


Фиг. 8В

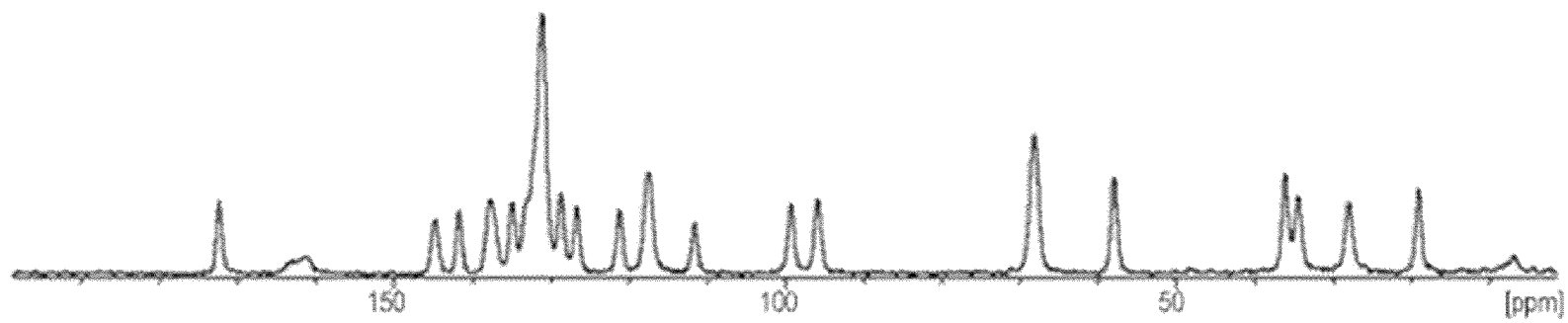


Экзотермический эффект направлен вверх

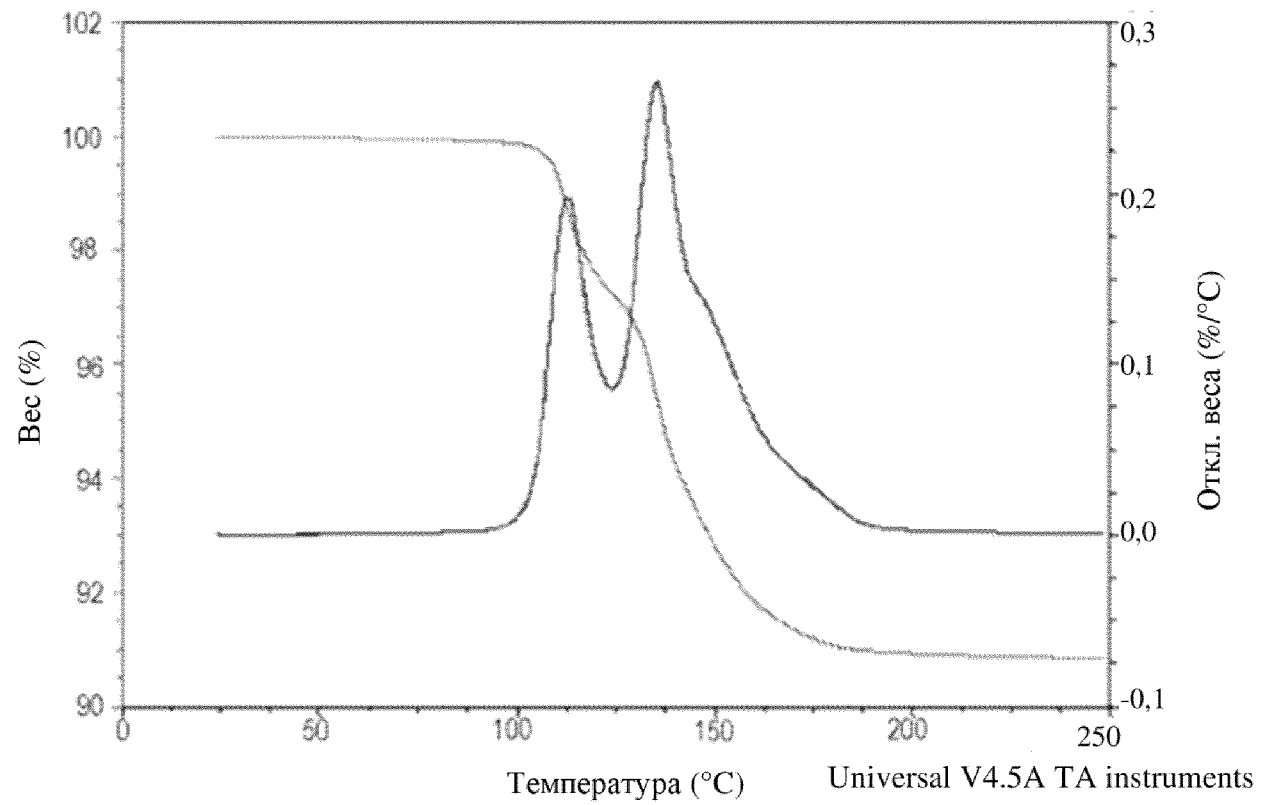
Фиг. 8С



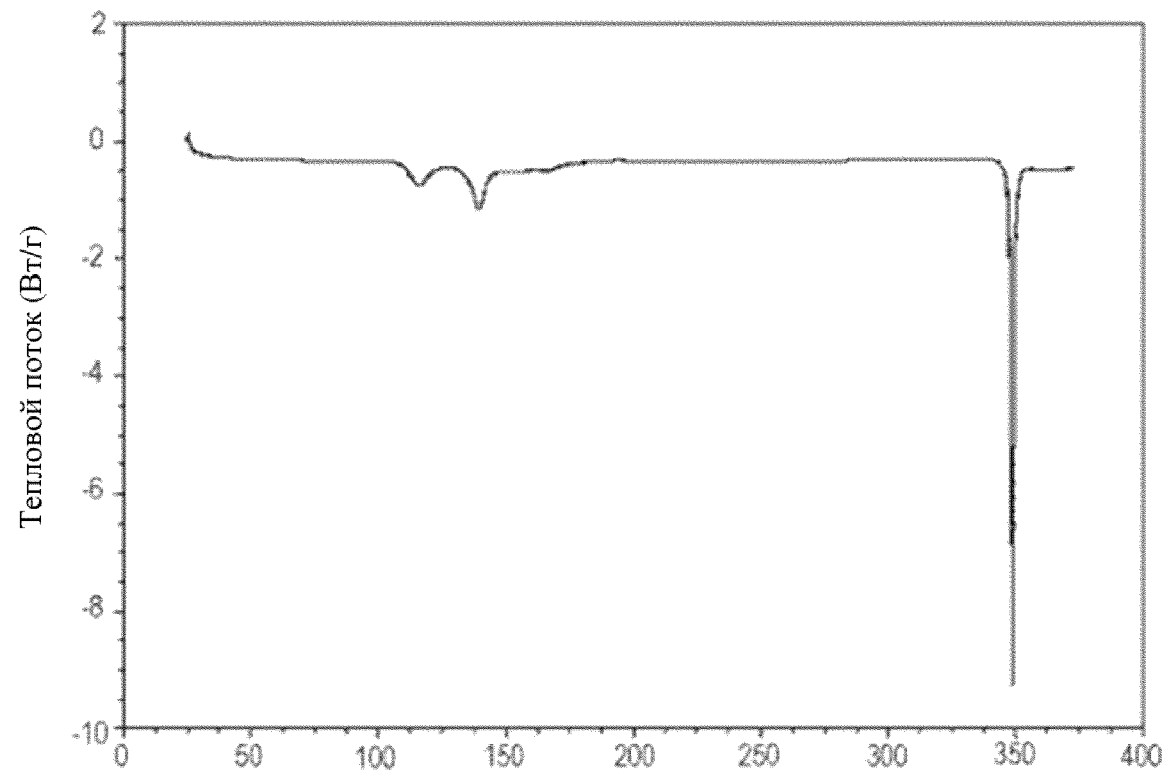
Фиг. 9А



Фиг. 9В



Фиг. 9С

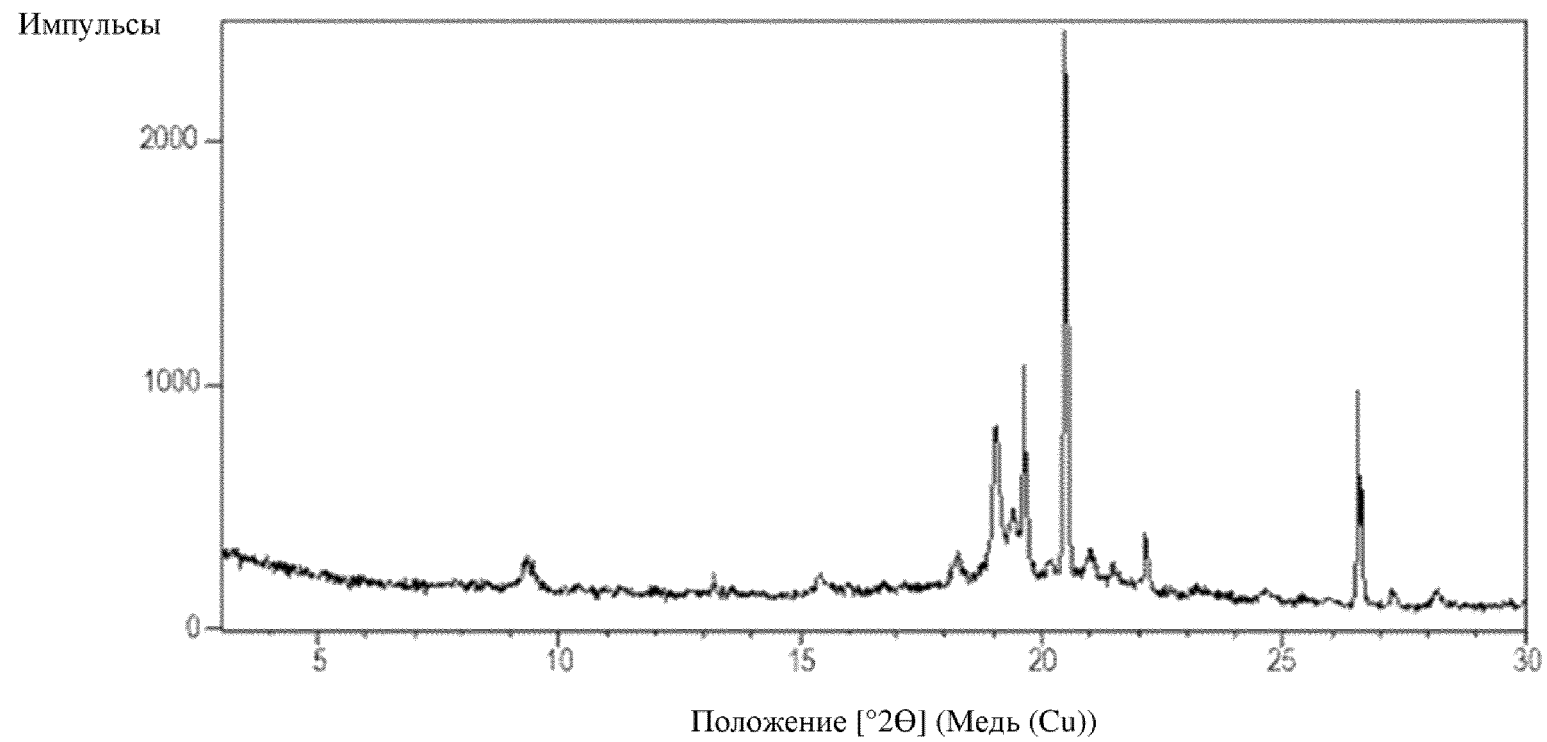


Экзотермический
эффект направлен
вверх

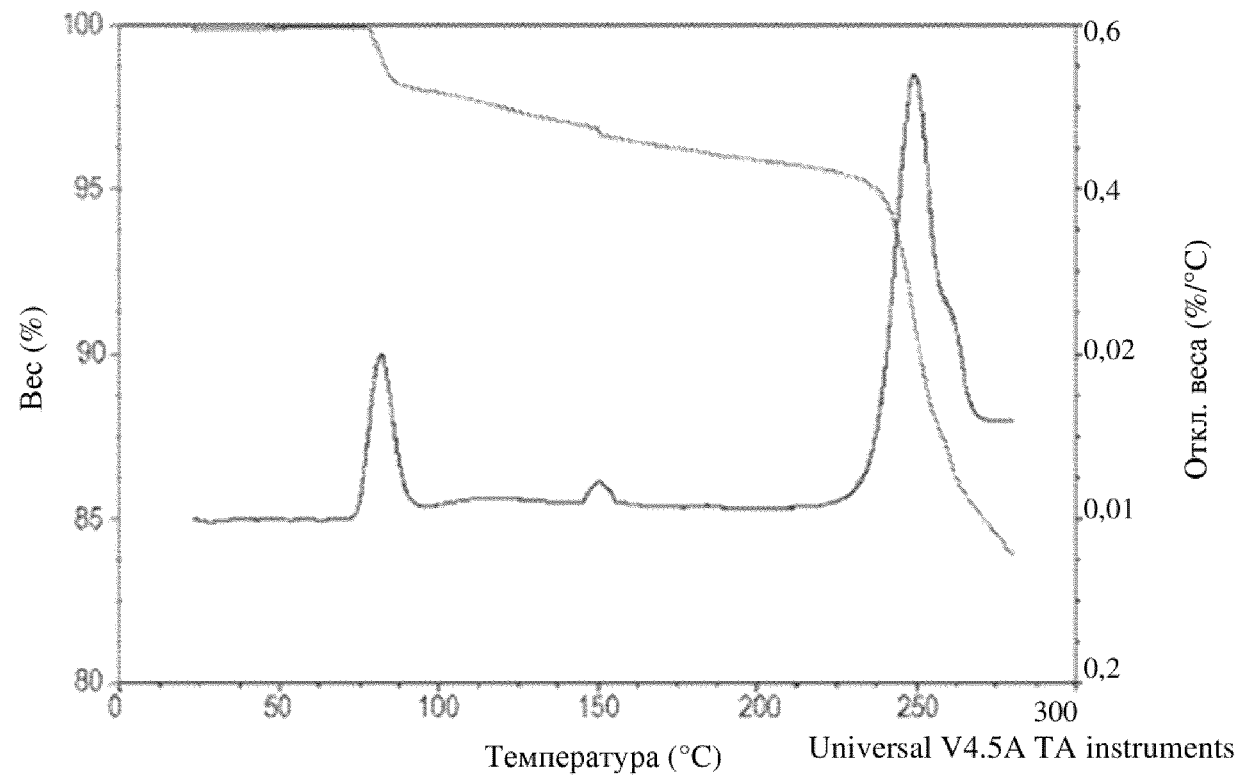
Температура (°C)

Universal V4.5A TA instruments

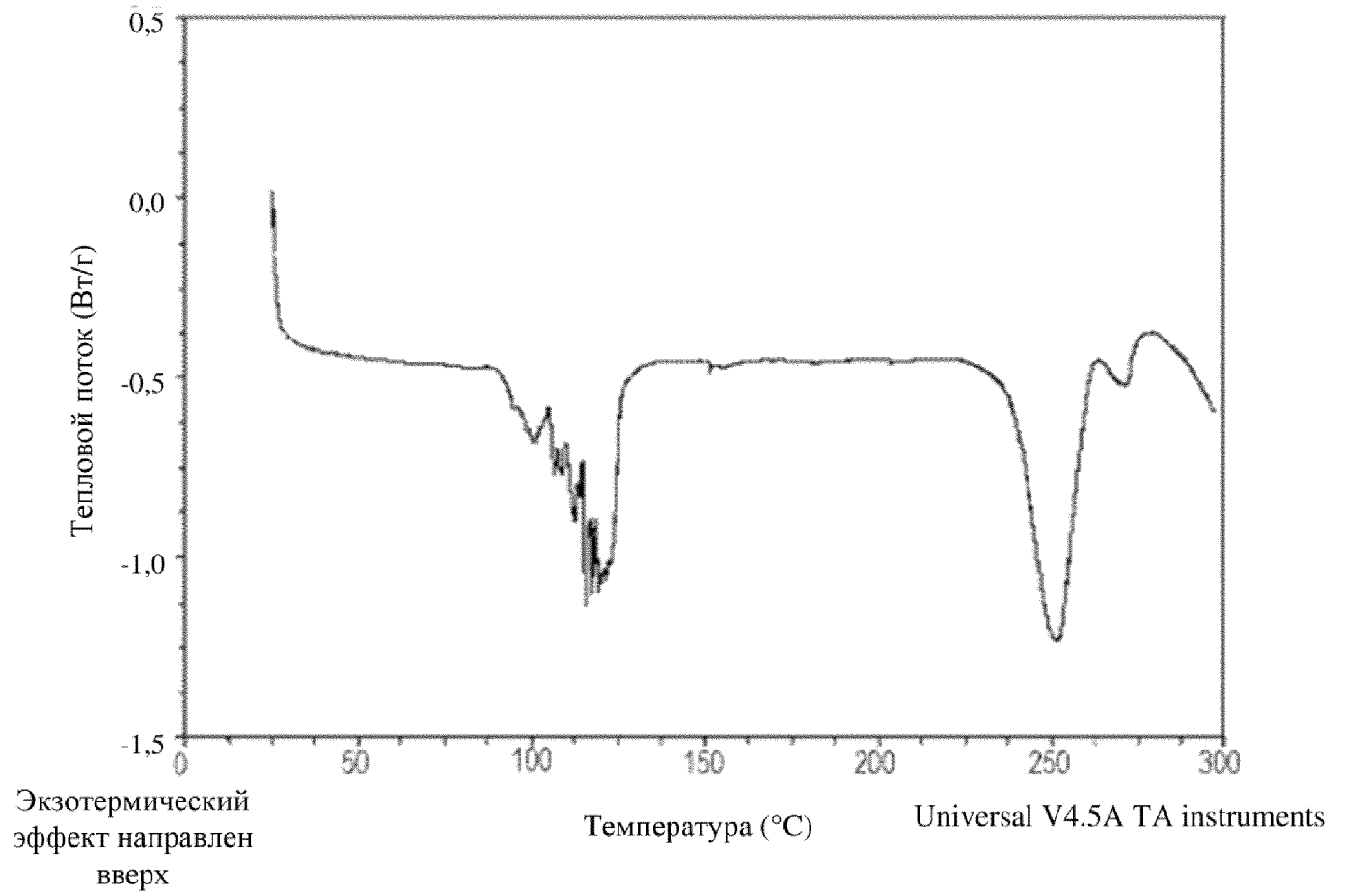
Фиг. 9D



Фиг. 10А

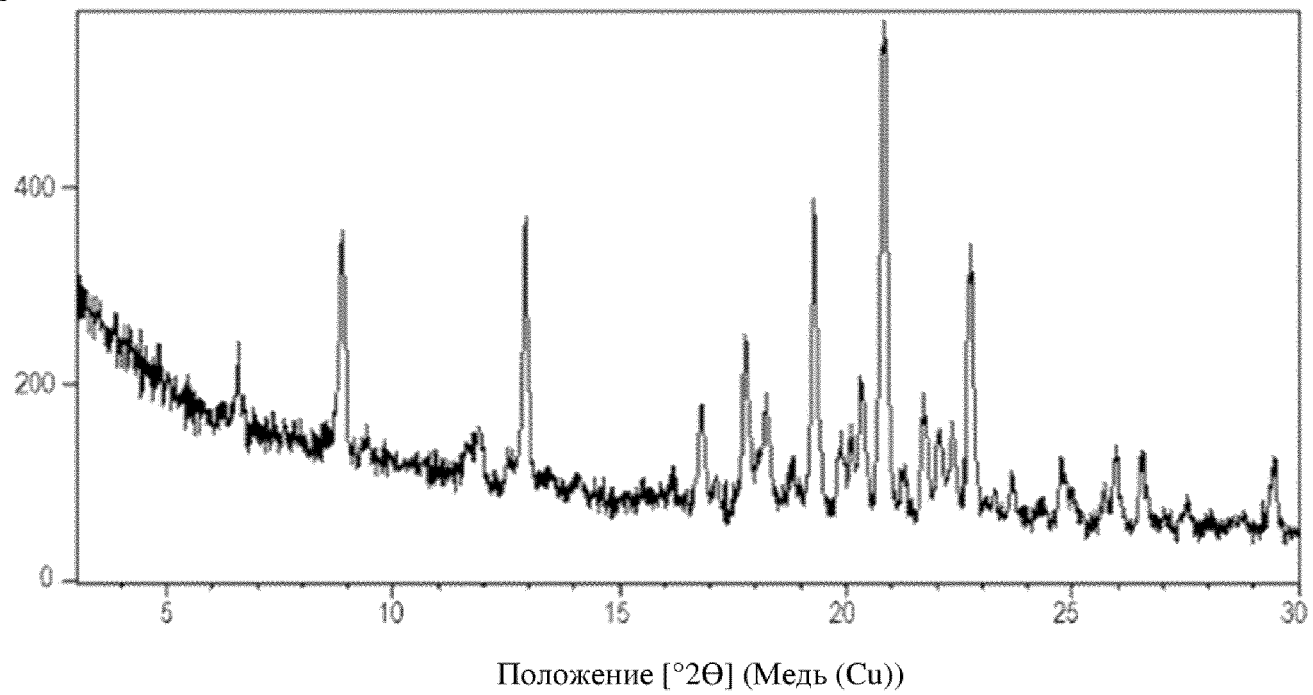


Фиг. 10В

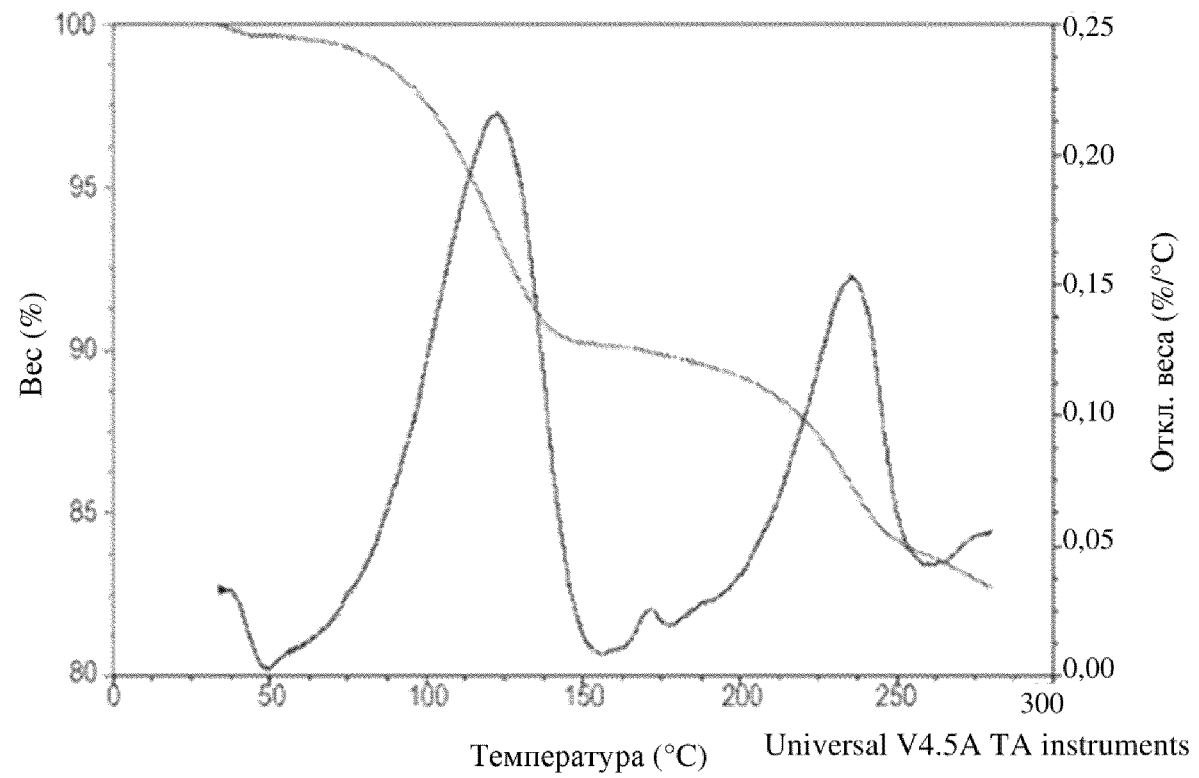


Фиг. 10С

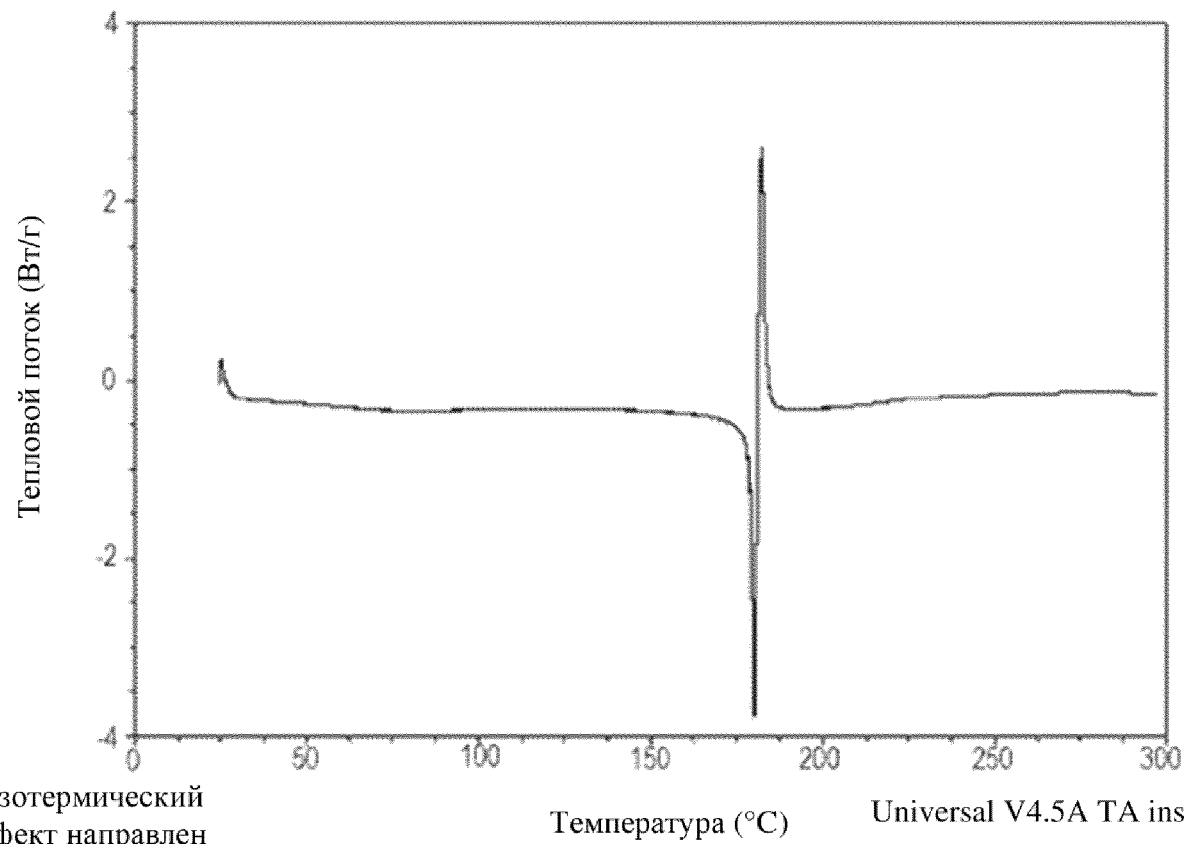
Импульсы



Фиг. 11А



Фиг. 11В



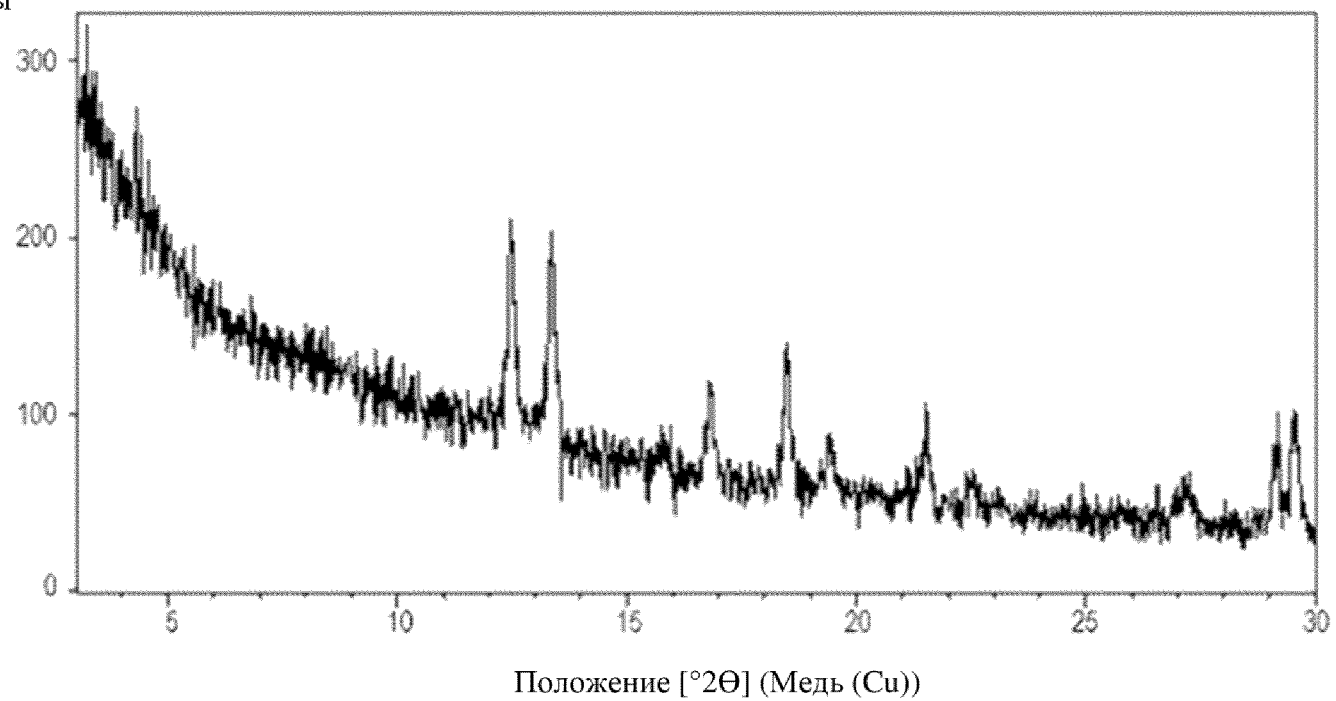
Экзотермический эффект направлен вверх

Температура (°C)

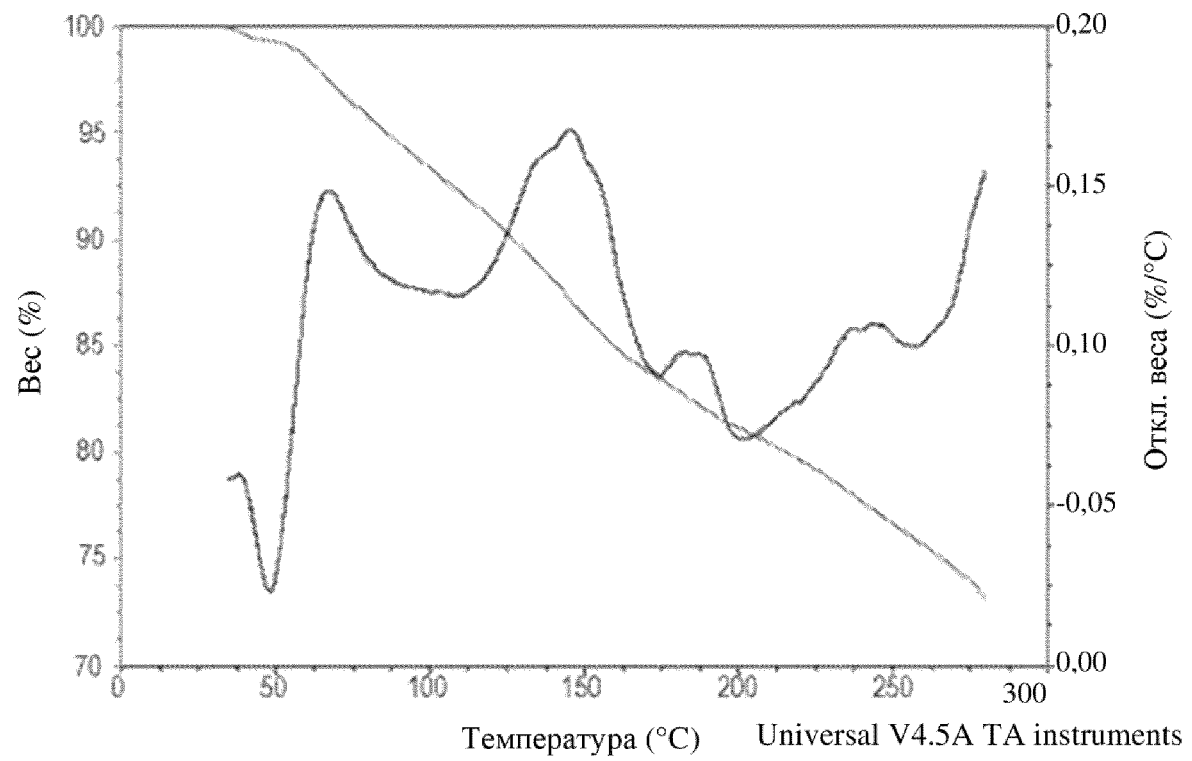
Universal V4.5A TA instruments

Фиг. 11С

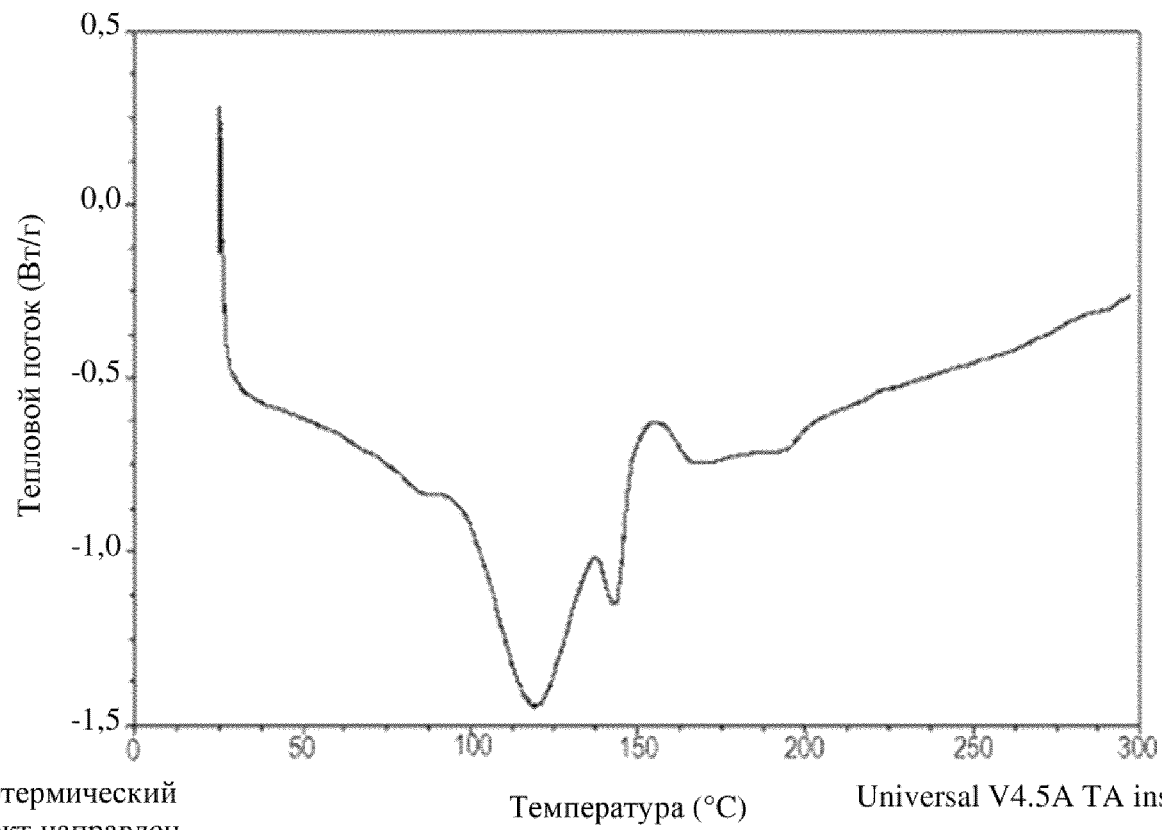
Импульсы



Фиг. 12А

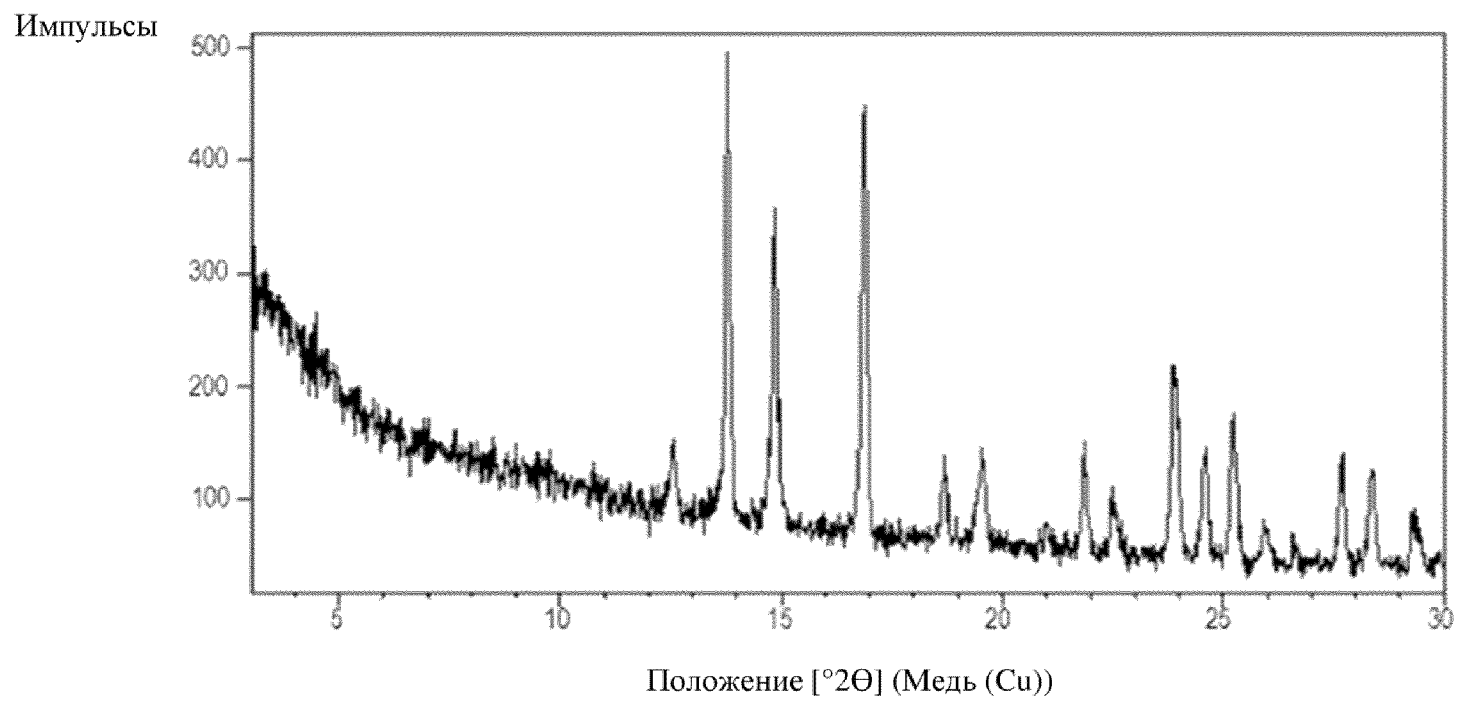


Фиг. 12В



Экзотермический эффект направлен вверх

Фиг. 12С



41/41

Фиг. 13