

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047965**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.04

(21) Номер заявки
202193188

(22) Дата подачи заявки
2020.05.20

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ

(31) **62/851,044**

(32) **2019.05.21**

(33) **US**

(43) **2022.04.01**

(86) **PCT/US2020/033831**

(87) **WO 2020/236947 2020.11.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Чавес Мэри, Лопес Патрисия,
Агарвал Прашант, Амегадзи Алберт,
Азали Стефани, Шиманович Роман,
Келли Рон К., Рейд Даррен Леонард
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2019051291**
US-A1-2018334454

**CANON JUDE ET AL: "The clinical
KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour
immunity", NATURE, vol. 575, no. 7781, 30 October
2019 (2019-10-30), pages 217-223, XP036932183,
ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-019-1694-1
[retrieved on 2019-10-30] page 218; figure 1**

(57) Настоящее изобретение предусматривает кристаллические и аморфные формы 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она, в том числе несколько безводных, гидратных и сольватных форм, и его твердые формы, фармацевтические композиции и способы лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS.

B1

047965

047965

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/851044, поданной 21 мая 2019 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область изобретения

Настоящее изобретение предусматривает кристаллическую форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она, (далее в данном документе "соединения 1"), в том числе несколько кристаллических форм безводной формы, гидратную форму, несколько сольватных форм и его физические формы, фармацевтические композиции и способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS.

Предпосылки изобретения

Соединение 1 представляет собой селективный ингибитор G12C KRAS, применимый для лечения видов рака, в том числе лечения рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак поджелудочной железы и колоректальный рак. Соединение 1 раскрыто в публикации заявки на патент США № 2018/0334454A1, опубликованной 22 ноября 2018 года.

Многие соединения могут находиться в различных кристаллических формах или полиморфах, которые проявляют различные физические, химические и спектроскопические свойства. Например, определенные полиморфы соединения могут быть более легко растворимыми в определенных растворителях, могут быть более текучими или могут легче поддаваться прессованию, чем другие. См., например, P. DiMartino, et al., J. Thermal. Anal., 48:447-458 (1997). В случае лекарственных средств определенные твердые формы могут быть более биодоступными, чем другие, в то время как другие могут быть более стабильными при определенных условиях изготовления, хранения и биологических условиях. Это особенно важно с нормативно-правовой точки зрения, поскольку лекарственные средства одобряются такими органами, как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, только в том случае, если они соответствуют строгим стандартам чистоты и характеристик. Более того, одобрение контролирующими органами одного полиморфа соединения, который проявляет определенную растворимость и физико-химические (в том числе спектроскопические) свойства, как правило, не означает скорого одобрения других полиморфов того же соединения.

Полиморфные формы соединения, как известно в области фармацевтики, влияют, например, на растворимость, стабильность, текучесть, хрупкость и прессуемость соединения, а также на безопасность и эффективность лекарственных препаратов на основе этого соединения. См., например, Knarman, K. Modern Drug Discoveries, 2000, 53. Следовательно, открытие новых полиморфов лекарственного средства может обеспечить множество преимуществ.

Настоящее изобретение предусматривает новые полиморфные формы соединения 1, в том числе несколько кристаллических форм безводной формы, гидратную форму, несколько сольватных форм, и его физические формы, фармацевтические композиции и способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS. Новые полиморфные формы могут способствовать разработке составов для лечения этих хронических заболеваний и могут обеспечить многочисленные преимущества в отношении составов, в отношении изготовления и терапевтические преимущества.

Краткое описание

Настоящее изобретение предусматривает кристаллические и аморфные формы 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она, в том числе несколько безводных, гидратных и сольватных форм, и его твердые формы, фармацевтические композиции и способы лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны данные XRPD для аморфной формы соединения 1. Порошковая рентгенограмма характерна для аморфного материала с широким аморфным гало и отсутствием отчетливых пиков дифракции, соответствующих соединению, при углах 5-40° 2-тета.

На фиг. 2 показаны данные DSC для аморфной формы соединения 1.

На фиг. 3 показаны данные TGA для аморфной формы соединения 1.

На фиг. 4 показан спектр ¹⁹F ЯМР твердого тела (SSNMR) для аморфной формы соединения 1.

На фиг. 5 показаны данные XRPD для кристаллической безводной формы I соединения 1. Порошковая рентгеновская дифрактограмма безводных форм I-III соединения 1 характерна для кристаллического материала с отчетливыми пиками дифракции при углах от 3° 2-тета до 40° 2-тета.

На фиг. 6 показаны данные DSC для кристаллической безводной формы I соединения 1.

На фиг. 7 показаны данные TGA для кристаллической безводной формы I соединения 1.

На фиг. 8 показаны данные ¹³C SSNMR для кристаллической безводной формы I соединения 1.

На фиг. 9 показаны данные ¹⁹F SSNMR для кристаллической безводной формы I соединения 1.

На фиг. 10 показаны данные XRPD для кристаллической безводной формы II соединения 1.

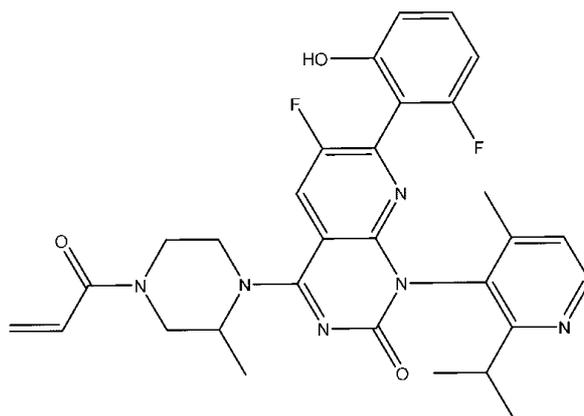
На фиг. 11 показаны данные DSC для кристаллической безводной формы II соединения 1.

- На фиг. 12 показаны данные TGA для кристаллической безводной формы II соединения 1.
 На фиг. 13 показаны данные ^{13}C SSNMR для кристаллической безводной формы II соединения 1.
 На фиг. 14 показаны данные ^{19}F SSNMR для кристаллической безводной формы II соединения 1.
 На фиг. 15 показаны данные XRPD для кристаллической безводной формы III соединения 1.
 На фиг. 16 показаны данные DSC для кристаллической безводной формы III соединения 1.
 На фиг. 17 показаны данные TGA для кристаллической безводной формы III соединения 1.
 На фиг. 18 показаны данные XRPD для кристаллической гидратной формы соединения 1.
 На фиг. 19 показаны данные DSC для кристаллической гидратной формы соединения 1.
 На фиг. 20 показаны данные TGA для кристаллической гидратной формы соединения 1.
 На фиг. 21 показаны данные перекрывания XRPD (сверху вниз) для кристаллических безводных форм I, II и III и кристаллической гидратной формы соединения 1.
 На фиг. 22 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с THF соединения 1.
 На фиг. 23 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с THF соединения 1.
 На фиг. 24 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с THF соединения 1.
 На фиг. 25 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с MeCN соединения 1.
 На фиг. 26 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с MeCN соединения 1.
 На фиг. 27 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с MeCN соединения 1.
 На фиг. 28 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с MEK соединения 1.
 На фиг. 29 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с MEK соединения 1.
 На фиг. 30 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с MEK соединения 1.
 На фиг. 31 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с EtOAc соединения 1.
 На фиг. 32 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с DMF соединения 1.
 На фиг. 33 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с DMF соединения 1.
 На фиг. 34 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с DMF соединения 1.
 На фиг. 35 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с DCM соединения 1.
 На фиг. 36 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с DCM соединения 1.
 На фиг. 37 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с DCM соединения 1.
 На фиг. 38 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с ацетоном соединения 1.
 На фиг. 39 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с ацетоном соединения 1.
 На фиг. 40 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с ацетоном соединения 1.
 На фиг. 41 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы II с ацетоном соединения 1.
 На фиг. 42 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы II с ацетоном соединения 1.
 На фиг. 43 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы II с ацетоном соединения 1.
 На фиг. 44 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с п-диоксаном соединения 1.
 На фиг. 45 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с п-диоксаном соединения 1.
 На фиг. 46 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с п-диоксаном соединения 1.
 На фиг. 47 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с MeOH соединения 1.
 На фиг. 48 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с MeOH соединения 1.
 На фиг. 49 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с MeOH соединения 1.
 На фиг. 50 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с IPA соединения 1.
 На фиг. 51 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с IPA соединения 1.
 На фиг. 52 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с IPA соединения 1.
 На фиг. 53 показаны данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с EtOH соединения 1.
 На фиг. 54 показаны данные DSC для кристаллической сольватной формы I с EtOH соединения 1.
 На фиг. 55 показаны данные TGA для кристаллической сольватной формы I с EtOH соединения 1.
 На фиг. 56 показаны данные перекрывания XRPD для изоструктурных сольватных форм соединения 1 (сверху вниз: THF, MeCN, MEK, DCM, ацетон, MeOH, IPA, EtOH).

Подробное описание

Определения.

Термин "соединение 1" означает 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он.



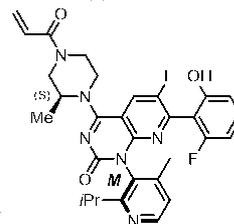
Химическая формула: $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$

Точная масса: 560,23

Молекулярная масса: 560,61

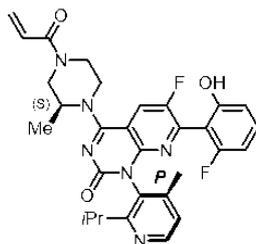
Элементный анализ: C, 64,28; H, 5,39; F, 6,78; N, 14,99; O, 8,56

Некоторые из соединений, раскрытых в данном документе, могут существовать в виде атропоизомеров, которые являются конформационными стереоизомерами, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы. Соединения, раскрытые в данном документе, включают все атропоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных атропоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого атропоизомера или неспецифическую смесь каждого атропоизомера. В тех случаях, если вращательный барьер вокруг одинарной связи достаточно высок, и взаимопревращение между конформациями является достаточно медленным, то могут допускаться разделение и выделение изомерных



видов молекул. Например, соединение 1 представляет собой атропоизомер M и может демонстрировать ограниченное вращение. M-атропоизомер соединения 1 также известен как AMG 510. Canon, J., et al., Nature 575(7781):217-223 (2019), фиг. 1a.

В качестве альтернативы соединение 1 имеет следующий атропоизомер P и может демонстрировать ограниченное вращение:



Аббревиатуры. Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе.

AcOH	уксусная кислота
водн или водн .	водный
DCM	дихлорметан
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Экв или экв или эквив.	эквивалент
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
г	грамм(-ы)
ч.	час(-ы)

HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении
IPA	изопропиловый спирт
iPr	изопропил
iPr ₂ NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хунига)
LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
LG	уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат)
масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MEK	метилэтилкетон
Met	металлические частицы, предназначенные для реакций кросс-сочетания (например, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
мг	миллиграммы
мин.	минуты
мл	миллилитры
MS	масс-спектры
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
n-BuLi	n-бутиллитий
NCS	N-хлорсукцинимид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM, Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	фенил
ppm	части на миллион
PR или PG или защ. группа	защитная группа
rbf	круглодонная колба
RP-HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении с обращенной фазой
К.Т., или к.т. или комн. темп.	комнатная температура
нас. или насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos Pd G3 или SPhos G3	Метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
SSNMR	ядерный магнитный резонанс твердого тела
TBAF	тетра-n-бутиламмония фторид
TBTU	N,N,N',N'-тетраметил-O-(бензотриазол-1-ил)урония тетрафторборат
t-BuOH	трет-бутанол
TEA или Et ₃ N	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
UV	ультрафиолет

Использование форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Использование любого и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), представленных в данном документе, предназначено для лучшего иллюстрирования настоящего изобретения и не является ограничением объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаъявленный элемент как существенный для практической ре-

лизации настоящего изобретения.

Термин "безводная форма соединения 1" означает форму соединения 1, практически или полностью не содержащую воды и, в частности, кристаллизационной воды. Специалистам в данной области будет понятно, что точное количество молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и других видах влияния окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

Термин "сокристалл" означает кристаллический материал, содержащий два или более соединений при температуре окружающей среды (от 20 до 25°C, предпочтительно 20°C), из которых по меньшей мере два удерживаются вместе за счет слабого взаимодействия, где по меньшей мере одно из соединений является сокристаллообразователем, а другое является соединением 1. Слабое взаимодействие определяется как взаимодействие, которое не является ни ионным, ни ковалентным и включает, например, водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса и π - π -взаимодействия. Термин "сокристалл" включает сольватные формы.

Термин "аморфная форма" или "аморфный" означает материал, который лишен дальнего порядка и вследствие этого не демонстрирует отчетливых пиков дифракции рентгеновских лучей, то есть пика дифракции Брэгга. Порошковая рентгенограмма аморфного материала характеризуется одним или несколькими аморфными гало.

Термин "аморфное гало" представляет собой примерно колоколообразный максимум на порошковой рентгенограмме аморфного вещества.

Термин "вспомогательное вещество" означает любые фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель, вспомогательное средство или другой ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (API), которые, как правило, включают для составления и/или введения пациенту.

Термин "заболевание, опосредованное ингибированием G12C KRAS" означает (i) виды рака и (ii) солидные опухоли. KRAS является наиболее часто мутируемым онкогеном при раке и кодирует ключевой сигнальный белок в опухолях. Canon, J., et al., Nature 575(7781):217-223 (2019), реферат. Мутантная форма KRAS(G12C) содержит остаток цистеина, который был использован для создания ковалентных ингибиторов с многообещающей доклинической активностью. Id. Серию ингибиторов оптимизировали с применением новых связывающих взаимодействий, чтобы заметно повысить их эффективность и селективность. Id. Усилия привели к открытию AMG 510. Id. В доклинических исследованиях лечение с помощью AMG 510 приводило к регрессии опухолей с KRAS^{G12C} и улучшало противоопухолевую эффективность химиотерапии и средств направленного действия. Id. У иммунокомпетентных мышей лечение с помощью AMG 510 как отдельно, так и в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек приводило к провоспалительному микроокружению опухоли и обеспечивало излечение на длительное время. Id. У вылеченных мышей не происходил рост изогенных опухолей с KRAS^{G12D}, что свидетельствует об адаптивном иммунитете в отношении гетерологичных антигенов. Id. Кроме того, в клинических испытаниях AMG 510 продемонстрировал противоопухолевую активность в первых когортах с введением дозы и представляет собой потенциально трансформирующую терапию для пациентов, для которых отсутствуют эффективные виды лечения. Id.

Термин "рак" означает гиперпролиферативное нарушение у млекопитающего, такого как человек, с мутацией KRAS, HRAS или NRAS G12C, которое можно лечить, например, путем введения указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения 1, раскрытого в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой, например, острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, рак надпочечников в детском возрасте, виды рака, связанные со СПИДом (например, лимфому и саркому Капоши), рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточную опухоль, первичную лимфому, рак шейки матки, виды рака в детском возрасте, хордому, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), хронические миелолиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, внепеченочную протоковую карциному in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионеробластому, саркому Юинга, внечерепную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак ЖКТ, карциноидную опухоль ЖКТ, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточную опухоль, гестационную трофобластическую опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, лобулярную карциному in situ (LCIS), рак легкого, лимфому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным заболеванием, срединную карциному, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому/неоплазию плаз-

матических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазии, множественную миелому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и полости носа, рак щитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмональную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходноклеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическую опухоль, необычные виды рака у детей, рак мочевого протока, рак мочеиспускательного канала, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению неракового гиперпролиферативного нарушения, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретензии или нарушения, связанное с предстательной железой (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

Термин "пациент" означает животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы и люди. Конкретными пациентами являются млекопитающие. Термин пациент включает самцов и самок.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое обеспечивает уменьшение тяжести, облегчение или устранение одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, или предупреждение или задержку возникновения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что указанное вещество, такое как соединение по настоящему изобретению, или состав, содержащий соединение по настоящему изобретению, или конкретный наполнитель подходят для введения пациенту.

Используемые в данном документе, и если не указано иное, термины "полиморф" и "полиморфная форма" относятся к твердым кристаллическим формам соединения или комплекса. Различные полиморфы одного и того же соединения могут проявлять различные физические, химические и/или спектроскопические свойства. Различные физические свойства включают без ограничения стабильность (например, при воздействии тепла или света), прессуемость и плотность (важные для составления и изготовления продукта) и значения скорости растворения (которая может влиять на биодоступность). Различия в стабильности могут являться результатом изменений в химической реакционной способности (например, различное окисление, так что лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда она состоит из одного полиморфа, чем когда состоит из другого полиморфа), или механических характеристик (например, таблетки крошатся при хранении, поскольку кинетически благоприятный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф), или одного и другого (например, таблетки одного полиморфа более подвержены разрушению при высокой влажности). Различные физические свойства полиморфов могут влиять на их обработку. Например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты или его может быть труднее фильтровать или отмывать от примесей, чем другой, например, из-за формы или распределения его частиц по размерам.

Полиморфы молекулы могут быть получены с помощью ряда способов, известных в данной области техники. Такие способы включают без ограничения перекристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителя, десольватацию, быстрое выпаривание, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузию пара и сублимацию. Полиморфы могут быть обнаружены, идентифицированы, классифицированы и охарактеризованы с применением хорошо известных методик, таких как без ограничения дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD), рентгеновская дифрактометрия монокристаллов, колебательная спектроскопия, калориметрия растворов, ядерный магнитный резонанс (ЯМР) твердого тела, инфракрасная (ИК) спектроскопия, рамановская спектроскопия, высокотемпературная оптическая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия (SEM), электронная кристаллография и количественный анализ, гранулометрический анализ (PSA), анализ площади поверхности, определение растворимости и скорости растворения.

Используемый в данном документе в отношении спектров или данных, представленных в графической форме (например, XRPD, спектр ИК, рамановский спектр и спектр ЯМР), и если не указано иное, термин "пик" относится к пику или другому особому признаку, который специалист в данной области техники мог бы определить как не относящийся к фоновому шуму.

Используемый в данном документе, и если не указано иное, термин "по сути чистый", используемый для описания полиморфа соединения, означает твердую форму соединения, которая содержит этот полиморф и практически не содержит других полиморфов соединения. Иллюстративный по сути чистый полиморф включает более чем приблизительно 80% по весу одной полиморфной формы соединения и менее чем приблизительно 20% по весу других полиморфных форм соединения, более предпочтительно

более чем приблизительно 90% по весу одной полиморфной формы соединения и менее чем приблизительно 10% по весу других полиморфных форм соединения, еще более предпочтительно более чем приблизительно 95% по весу одной полиморфной формы соединения и менее чем приблизительно 5% по весу других полиморфных форм соединения и наиболее предпочтительно более чем приблизительно 97% по весу одной полиморфной формы соединения и менее чем приблизительно 3% по весу других полиморфных форм соединения.

Термины "лечение", "лечить" или "осуществление лечения" и т.п. включают предупреждающее (например, профилактическое) и паллиативное лечение.

Термин "гидрат переменного состава" означает гидрат соединения 1, имеющий по меньшей мере приблизительно одну, две, три или четыре связанные молекулы воды. В некоторых вариантах осуществления гидраты по настоящему изобретению включают по меньшей мере от одной до десяти связанных молекул воды. Специалистам в данной области будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом влиянии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения направлены на лечение видов рака легкого, причем способы предусматривают введение эффективного количества любого из вышеописанных соединений (или фармацевтической композиции, содержащей его) субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого или крупноклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. Другие виды рака легкого, которые можно лечить с помощью раскрытых соединений, включают без ограничения железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные виды рака. В одном варианте осуществления NSCLC является местнораспространенным или метастатическим.

Соединения по настоящему изобретению вводят пациенту в терапевтически эффективном количестве. Соединения можно вводить отдельно или как часть фармацевтически приемлемой композиции или состава. Кроме того, соединения или композиции можно вводить одновременно, как например посредством болюсной инъекции, с помощью нескольких введений, например, путем последовательного приема таблеток, или обеспечивать практически равномерную доставку на протяжении некоторого периода времени, как например с применением трансдермальной доставки. Также следует отметить, что доза соединения может изменяться в течение времени.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или с другими фармацевтически активными соединениями. Другие фармацевтически активные соединения могут быть предназначены для лечения того же заболевания или состояния, что и соединения по настоящему изобретению, или другого заболевания или состояния. Если пациент должен получать или получает несколько фармацевтически активных соединений, соединения можно вводить одновременно или последовательно. Например, в случае таблеток активные соединения могут находиться в одной таблетке или в отдельных таблетках, которые можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке. Кроме того, следует определить, что композиции могут представлять собой разные формы. Например, одно или несколько соединений можно доставлять с помощью таблетки, а другое вводить с помощью инъекции или перорально в виде сиропа. Предусмотрены все комбинации, способы доставки и последовательности введения.

Также следует отметить, что твердые формы по настоящему изобретению можно вводить вместе. Например, пациенту можно вводить по сути чистую кристаллическую безводную форму I соединения 1. В качестве альтернативы приблизительно 90% по весу кристаллической безводной формы I соединения 1 можно вводить с оставшимся соединением 1, находящимся в других формах, таких как аморфная форма соединения I. В другом варианте осуществления 80% по весу кристаллической безводной формы I соединения 1 можно вводить с оставшимся соединением 1, находящимся в других формах, таких как аморфная форма. Предусмотрены все комбинации. В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение 1 вводят пациенту в виде одной по сути чистой формы. Специалистам в данной области техники будут понятны возможные вариации.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS, такого как рак, в том числе без ограничения колоректальный рак, рак поджелудочной железы и рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

В еще одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соли, кристаллической формы, аморфной формы или сокристалла соединения 1 для получения лекарственного препарата, применимого для лечения рака, такого как колоректальный рак, рак поджелудочной железы и рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить отдельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических компози-

ций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. Как правило, набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет назначаться терапевтом или ветеринаром.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблеток, капсул и т.п.). Блистерные упаковки в основном состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой, предпочтительно из прозрачного пластического материала. В ходе процесса упаковки в пластиковой фольге формируют углубления. Углубления соответствуют размеру и форме таблеток или капсул, подлежащих упаковке. Далее таблетки или капсулы помещают в углубления и листом относительно жесткого материала герметизируют пластиковую фольгу со стороны, противоположной направлению формирования углублений. В результате таблетки или капсулы оказываются герметично запечатанными в углублениях между пластиковой фольгой и листом. Предпочтительно прочность листа является такой, что таблетки или капсулы могут быть извлечены из блистерной упаковки вручную при приложении давления на углубления с образованием отверстия в листе на месте углубления. Далее таблетку или капсулу извлекают через указанное отверстие.

Может требоваться обеспечение средства напоминания на наборе, например, в виде цифр рядом с таблетками или капсулами, при этом цифры будут соответствовать дням режима, в которые следует принимать таблетки или капсулы, обозначенные таким образом. Другой пример такого средства напоминания представляет собой календарь, напечатанный на карточке, например, следующим образом: "первая неделя, понедельник, вторник, ... и т.д... вторая неделя, понедельник, вторник, ... и т.д. Другие вариации средств напоминания будут очевидными. "Суточная доза" может представлять собой одну таблетку или капсулу, или несколько пилюль или капсул для приема в конкретный день. Кроме того, суточная доза соединения по настоящему изобретению может состоять из одной таблетки или капсулы, тогда как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Это должно отображаться в средстве напоминания и способствовать правильному введению активных средств.

В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен диспенсер, сконструированный для выдачи суточных доз по очереди в порядке их запланированного применения. Предпочтительно диспенсер оборудован средством напоминания, чтобы дополнительно облегчить соблюдение пациентом режима. Примером такого средства напоминания является механический счетчик, который показывает количество суточных доз, которые были выданы. Другой пример такого средства напоминания представляет собой средство напоминания с питанием от аккумулятора в виде микрочипа в сочетании с жидкокристаллическим экраном или звуковым сигналом напоминания, который, например, считывает дату приема предыдущей суточной дозы и/или напоминает о времени приема следующей дозы.

Соединения по настоящему изобретению и другие фармацевтически активные соединения, при необходимости, могут быть введены пациенту либо перорально, ректально, парентерально (например, внутривенно, внутримышечно или подкожно), интрацестерально, внутривагинально, внутривнутрино, интравезикально, местно (например, порошки, мази или капли), либо в качестве буккального или назального спрея. Предусмотрены все способы, которые применяют специалисты в данной области техники для введения фармацевтически активного средства. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и другие фармацевтически активные соединения, при необходимости, могут быть введены пациенту перорально.

Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, могут предусматривать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред-носителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Такие композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Загрязнение микроорганизмами может быть предупреждено добавлением различных противобактериальных и противогрибковых средств, например, парабуенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Кроме того, может быть желательным включение средств для поддержания изотоничности, например, сахаров, хлорида натрия и т.п. Пролон-

гированная абсорбция инъекционных фармацевтических композиций может быть достигнута за счет использования средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним обычным инертным вспомогательным средством (или носителем), таким как цитрат натрия или гидрофосфат кальция, или (a) наполнителями или сухими разбавителями, такими как виды крахмала, лактоза, сахароза, маннит и кремниевая кислота; (b) связующими средствами, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и акациевая камедь; (c) увлажняющими средствами, такими как глицерин; (d) разрыхляющими средствами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые сложные силикаты и карбонат натрия; (e) средствами, замедляющими растворение, такими как парафин; (f) средствами, ускоряющими абсорбцию, такими как соединения четвертичного аммония; (g) смачивающими средствами, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (h) адсорбентами, такими как каолин и бентонит; и (i) смазывающими средствами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. В случае капсул и таблеток лекарственная форма может также содержать буферные средства. В одном варианте осуществления лекарственная форма, предусмотренная в настоящем изобретении, представляет собой твердую лекарственную форму, такую как таблетка, для перорального введения.

Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в уровне техники. Они также могут содержать средства, придающие непрозрачность, а также могут представлять собой такие композиции, которые высвобождают активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным способом. Примерами заливочных композиций, которые могут использоваться, являются полимерные вещества и воски. Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими описанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки, например, в мягких заполненных желатиновых капсулах. В дополнение к активным соединениям, жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно применяемые в уровне техники, такие как вода или другие растворители, солибулизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирной кислоты сорбитана или смеси указанных веществ и т.п.

Помимо таких инертных разбавителей, композиция может включать адъюванты, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы. Суспензии в дополнение к активному соединению могут содержать суспендирующие средства, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси указанных веществ и т.п.

Композиции для ректального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими вспомогательными веществами или носителями, не вызывающими раздражения, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активный компонент.

Лекарственные формы для местного введения соединения по настоящему изобретению включают мази, порошки, спреи и ингаляционные формы. Активное соединение или подходящие соединения смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы. Глазные составы, глазные мази, порошки и растворы также предусмотрены в объеме настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить пациенту при уровнях дозирования, находящихся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг в сутки, предпочтительно от 5 мг до 1000 мг в сутки. Для нормального взрослого человека с массой тела приблизительно 70 кг обычно будет достаточной дозой в диапазоне от приблизительно 0,001 мг на килограмм массы тела до приблизительно 20 мг на килограмм массы тела. Конкретная доза и диапазон доз, которые можно применять, зависят от множества факторов, в том числе потребностей пациента, тяжести состояния или заболевания, подлежащего лечению, и фармакологической активности вводимого соединения. Определение

диапазонов доз и оптимальных доз для конкретного пациента находится в пределах квалификации специалиста в данной области техники. В одном варианте осуществления общая суточная доза, вводимая пациенту, составляет 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг. Общую суточную дозу можно вводить перорально с помощью нескольких таблеток, содержащих, например, 120 мг соединения 1 (например, общую суточную дозу, составляющую 960 мг, вводят с помощью 8 таблеток, содержащих по 120 мг соединения 1 в каждой). В одном варианте осуществления общая суточная доза, вводимая пациенту, составляет 960 мг соединения 1. В одном варианте осуществления общую суточную дозу, составляющую 960 мг соединения 1, вводят с помощью 8 таблеток, содержащих по 120 мг соединения 1.

Если в описании конкретно не указано иное, соединения по настоящему изобретению могут находиться в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода (гидрат), этанол и т.п. В настоящем изобретении предусмотрены и охвачены как сольватированные, так и несольватированные формы.

Также возможно, что соединения по настоящему изобретению могут находиться в различных таутомерных формах. Предусмотрены все таутомеры соединений по настоящему изобретению. Например, все кето-енольные формы соединений включены в настоящее изобретение.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что названия и структуры соединений, содержащиеся в данном документе, могут быть основаны на конкретном таутомере соединения. Хотя название или структура могут применяться только для конкретного таутомера, подразумевается, что в настоящем изобретении охвачены все таутомеры, если не указано иное.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что безводные свободные формы, гидраты, соли и сокристаллы соединения 1 могут находиться в одном или нескольких ионизированных состояниях, которое, как правило, существует в виде цвиттер-ионов. Хотя могут применяться название или структура только для конкретного ионизированного состояния, подразумевается, что в настоящем изобретении охвачены все ионизированные состояния, если не указано иное.

Также подразумевается, что в настоящем изобретении охвачены соединения, которые синтезированы *in vitro* с применением лабораторных методик, таких как широко известные специалистам в области химического синтеза; или синтезированы с применением методик *in vivo*, например, посредством метаболизма, ферментации, расщепления и т.п. Также предусматривается, что соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением комбинации методик *in vitro* и *in vivo*.

Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, идентичные приведенным в данном документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно обнаруженных в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , и ^{36}Cl .

Соединения по настоящему изобретению, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Определенные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются применимыми для анализов распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Содержащие тритий, т.е. ^3H , углерод-14, т.е. ^{14}C , изотопы особенно предпочтительны вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может предоставлять некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке, и, следовательно, могут быть более предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению в основном могут быть получены путем замены немеченного изотопами реагента легко доступным меченым изотопами реагентом.

Все патенты и другие публикации, изложенные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки.

Примеры и варианты осуществления, представленные ниже, иллюстрируют настоящее изобретение, раскрытое в данном документе, и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким-либо образом.

Варианты осуществления

1. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму I 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1).

2. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму I согласно варианту осуществления 1, где безводная форма I представляет собой атропоизомер M.

3. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму I согласно варианту осуществления 1, где кристаллическая безводная форма I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 5.

4. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму I согласно варианту осуществления 1, где указанная кристаллическая безводная форма I характеризуется по меньшей мере тремя пиками, по меньшей мере пятью пиками или по меньшей мере семью пиками, выбранными из порошковой рентгеновской дифрактограммы, содержащей пики при значениях угла дифракции, выраженных в градусах 2-тета, при примерно 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и 25,0.

5. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму I согласно варианту осуществления 1, где указанная кристаллическая безводная форма I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при значениях угла дифракции, выраженных в градусах 2-тета, при примерно 9,0, 12,0, 12,6 и 19,0.

6. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму I согласно варианту осуществления 1, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 293°C.

7. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму согласно варианту осуществления 1, которая характеризуется термограммой термогравиметрического анализа, характеризующей потерю веса, составляющую приблизительно 0,2% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 275°C.

8. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму согласно варианту осуществления 1, где указанная кристаллическая безводная форма I характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, показанным на фиг. 8.

9. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму согласно варианту осуществления 1, где указанная кристаллическая безводная форма I характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7 и 168 ppm.

10. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму согласно варианту осуществления 1, где указанная кристаллическая безводная форма I характеризуется спектром ^{19}F ЯМР твердого тела, показанным на фиг. 9.

11. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму согласно варианту осуществления 1, где указанная кристаллическая безводная форма I характеризуется спектром ЯМР твердого тела ^{19}F , содержащим пики при примерно -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168 и -179 ppm.

12. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму согласно варианту осуществления 1, которая является по сути чистой.

13. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую безводную форму I согласно варианту осуществления 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую безводную форму I согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 или их смесь и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию согласно варианту осуществления 14, где композиция представляет собой однократную дозу.

16. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую аморфную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и кристаллическую безводную форму I согласно варианту осуществления 1.

17. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения кристаллической безводной формы I согласно варианту осуществления 1, при этом способ включает объединение формы II соединения 1 и подходящего растворителя и удаление растворителя с образованием кристаллической безводной формы I соединения 1.

18. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 17, где подходящим растворителем является вода.

19. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую безводную форму I согласно варианту осуществления 1.

20. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 14.

21. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно ва-

рианту осуществления 19, где указанное заболевание, опосредованное ингибированием G12C, представляет собой рак.

22. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 21, где рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоректальный рак.

23. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 22, где рак представляет собой рак легкого.

24. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 23, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

25. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает аморфную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

26. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает аморфную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она согласно варианту осуществления 25, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 1.

27. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает аморфную форму согласно варианту осуществления 25, где форма представляет собой атропоизомер M.

28. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает аморфную форму согласно варианту осуществления 25, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 144°C.

29. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает аморфную форму согласно варианту осуществления 25, которая характеризуется термограммой термогравиметрического анализа, характеризующей потерю веса, составляющую приблизительно 1,5% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 275°C.

30. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает аморфную форму согласно варианту осуществления 25, где указанная форма характеризуется спектром ¹⁹F ЯМР твердого тела, показанным на фиг. 4.

31. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает аморфную форму согласно варианту осуществления 25, где указанная форма характеризуется спектром ¹⁹F ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно -86, -96, -116, -127, -146 и -156 ppm.

32. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает аморфную форму согласно варианту осуществления 25, которая является по сути чистой.

33. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую аморфную форму согласно варианту осуществления 25 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

34. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую аморфную форму согласно любому из вариантов осуществления 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 или 33 или их смесь и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

35. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию согласно варианту осуществления 34, где композиция представляет собой однократную дозу.

36. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения аморфной формы согласно варианту осуществления 35, при этом способ включает растворение соединения 1 в подходящем растворителе с образованием аморфной формы соединения 1.

37. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 36, где подходящим растворителем является метанол.

38. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей аморфную форму согласно варианту осуществления 25.

39. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 38, где указанное заболевание, опосредованное ингибированием G12C, представляет собой рак.

40. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 39, где рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоректальный рак.

41. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 40, где рак представляет собой рак легкого.

42. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 41, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

43. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-

((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1).

44. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, где безводная форма II представляет собой атропоизомер M.

45. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 10.

46. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II соединения I согласно варианту осуществления 43, где указанная форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками, по меньшей мере пятью пиками или по меньшей мере семью пиками, выбранными из порошковой рентгеновской дифрактограммы, содержащей пики при значениях угла дифракции, выраженных в градусах 2-тета, при примерно 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, и 18,4.

47. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II соединения II согласно варианту осуществления 43, где указанная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при значениях угла дифракции, выраженных в градусах 2-тета, при примерно 7,3, 9,8, 10,1, 11,3, 13,3 и 17,2.

48. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 193°C.

49. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, которая характеризуется термограммой термogrавиметрического анализа, характеризующей потерю веса, составляющую от приблизительно 1% до приблизительно 1,8% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 250°C.

50. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, где указанная форма характеризуется спектром ¹³C ЯМР твердого тела, показанным на фиг. 13.

51. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, где указанная форма характеризуется спектром ¹³C ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163 и 166 ppm.

52. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, где указанная форма характеризуется спектром ¹⁹F ЯМР твердого тела, показанным на фиг. 14.

53. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, где указанная форма характеризуется спектром ¹⁹F ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 и -181 ppm.

54. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43, которая является по сути чистой.

55. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

56. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую безводную форму II согласно любому из вариантов осуществления 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55 или их смесь и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

57. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию согласно варианту осуществления 56, где композиция представляет собой однократную дозу.

58. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую аморфную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43.

59. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения кристаллической безводной формы II согласно варианту осуществления 43, при этом способ включает объединение аморфной формы соединения I и подходящего растворителя с образованием кристаллической безводной формы II соединения I.

60. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 59, где подходящим растворителем является метанол.

61. В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS, при этом способ включает введение пациен-

ту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую безводную форму II согласно варианту осуществления 43.

62. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 61, где указанное заболевание, опосредованное ингибированием G12C, представляет собой рак.

63. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 62, где рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоно-ректальный рак.

64. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 63, где рак представляет собой рак легкого.

65. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 64, где рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

66. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму III 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1).

67. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму III согласно варианту осуществления 66, где безводная форма III представляет собой атропоизомер M.

68. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму III согласно варианту осуществления 66, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой, как показано на фиг. 15.

69. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму III соединения 1 согласно варианту осуществления 66, где указанная форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками, по меньшей мере пятью пиками или по меньшей мере семью пиками, выбранными из порошковой рентгеновской дифрактограммы, содержащей пики при значениях угла дифракции, выраженных в градусах 2-тета, при примерно 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, и 17,6.

70. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму III соединения II согласно варианту осуществления 66, где указанная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при значениях угла дифракции, выраженных в градусах 2-тета, при примерно 6,3, 8,4, 9,5, 15,5 и 16,0.

71. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму III согласно варианту осуществления 66, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 194°C.

72. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму III согласно варианту осуществления 66, которая характеризуется термограммой термogrавиметрического анализа, содержащей приблизительно пренебрежимо малую потерю веса при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 250°C.

73. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму III согласно варианту осуществления 66, которая является по сути чистой.

74. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую безводную форму III согласно варианту осуществления 66 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

75. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую безводную форму III согласно любому из вариантов осуществления 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 или 74 или их смесь и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

76. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию согласно варианту осуществления 75, где композиция представляет собой однократную дозу.

77. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую аморфную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и кристаллическую безводную форму III согласно варианту осуществления 66.

78. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения кристаллической безводной формы III согласно варианту осуществления 66, при этом способ включает объединение соединения 1 и подходящего растворителя с образованием кристаллической безводной формы III соединения 1.

79. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривает способ согласно варианту осуществления 78, где подходящим растворителем является ацетон.

80. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривает способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции,

содержащей кристаллическую безводную форму III согласно варианту осуществления 66.

81. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 80, где указанное заболевание, опосредованное ингибированием G12C, представляет собой рак.

82. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 81, где рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоно-ректальный рак.

83. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 82, где рак представляет собой рак легкого.

84. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 82, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

85. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую гидратную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1).

86. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую гидратную форму согласно варианту осуществления 85, где гидратная форма представляет собой атропоизомер M.

87. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую гидратную форму согласно варианту осуществления 85, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 18.

88. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую гидратную форму соединения 1 согласно варианту осуществления 85, где указанная форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками, по меньшей мере пятью пиками или по меньшей мере семью пиками, выбранными из порошковой рентгеновской дифрактограммы, содержащей пики при значениях угла дифракции, выраженных в градусах 2-тета, при примерно 4,0, 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,2, 16,4, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, и 19,5.

89. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую гидратную форму соединения I согласно варианту осуществления 85, где указанная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при значениях угла дифракции, выраженных в градусах 2-тета, при примерно 6,9, 8,0, 9,6, 12,4, и 13,1.

90. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую гидратную форму согласно варианту осуществления 85, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 91°C.

91. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую гидратную форму согласно варианту осуществления 85, которая характеризуется термограммой термogrавиметрического анализа, характеризующей потерю веса примерно на 11% при нагревании от приблизительно 39°C до приблизительно 160°C.

92. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую гидратную форму согласно варианту осуществления 85, которая является по сути чистой.

93. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую гидратную форму согласно варианту осуществления 85 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

94. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую гидратную форму согласно любому из вариантов осуществления 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92 или 93 или их смесь и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

95. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию согласно варианту осуществления 94, где композиция представляет собой однократную дозу.

96. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую аморфную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и кристаллическую гидратную форму согласно варианту осуществления 85.

97. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения кристаллической гидратной формы согласно варианту осуществления 85, при этом способ включает объединение соединения 1 и подходящего растворителя в присутствии воды с образованием кристаллической гидратной формы соединения 1.

98. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 78, где подходящим растворителем является метанол.

99. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием G12C KRAS, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую гидратную форму согласно варианту осуществления 85.

100. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 99, где указанное заболевание, опосредованное ингибированием G12C, представляет собой рак.

101. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 100, где рак представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоректальный рак.

102. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 101, где рак представляет собой рак легкого.

103. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ согласно варианту осуществления 102, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

104. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую сольватную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1).

105. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает кристаллическую сольватную форму согласно варианту осуществления 104, где сольватная форма представляет собой форму сольвата с THF, MeCN, MEK, EtOAc, DCM, ацетоном, п-диоксаном, метанолом, изопропанолом или этанолом.

106. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую аморфную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и по меньшей мере одну кристаллическую форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она согласно любому из вариантов осуществления 1, 43, 66, 85 или 104 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

107. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает композицию согласно варианту осуществления 106, которая содержит более чем приблизительно 50 процентов по весу кристаллического 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она.

108. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одну кристаллическую форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она согласно любому из вариантов осуществления 1, 43, 66, 85 или 104 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Альтернативные варианты осуществления

В данном документе в качестве варианта осуществления 1 представлено соединение, где соединение представляет собой кристаллическую форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1) или его атропоизомер.

В данном документе в качестве варианта осуществления 2 представлено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение представляет собой атропоизомер М соединения 1.

В данном документе в качестве варианта осуществления 3 представлено соединение согласно варианту осуществления 1 или 2, где соединение представляет собой кристаллическую безводную форму соединения 1.

В данном документе в качестве варианта осуществления 4 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 9,0, 12,0, 12,6 и $19,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 5 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и $25,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 6 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и $25,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 7 представлено соединение согласно лю-

бому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере семь пиков, выбранных из 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и $25,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 8 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и $25,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 9 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 5, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 10 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где соединение характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 293°C.

В данном документе в качестве варианта осуществления 11 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где соединение характеризуется термограммой термогравиметрического анализа, характеризующей потерю веса, составляющую приблизительно 0,2% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 275°C.

В данном документе в качестве варианта осуществления 12 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим по меньшей мере три пика, выбранные из пиков при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, и 168 ppm.

В данном документе в качестве варианта осуществления 13 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим по меньшей мере пять пиков, выбранных из пиков при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, и 168 ppm.

В данном документе в качестве варианта осуществления 14 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим по меньшей мере семь пиков, выбранных из пиков при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, и 168 ppm.

В данном документе в качестве варианта осуществления 15 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, и 168 ppm.

В данном документе в качестве варианта осуществления 16 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, по сути показанным на фиг. 8.

В данном документе в качестве варианта осуществления 17 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где соединение характеризуется спектром ^{19}F ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168, и -179 ppm.

В данном документе в качестве варианта осуществления 18 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где соединение характеризуется спектром ^{19}F ЯМР твердого тела, по сути показанным на фиг. 9.

В данном документе в качестве варианта осуществления 19 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-18, где соединение является по сути чистым.

В данном документе в качестве варианта осуществления 20 представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-19 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В данном документе в качестве варианта осуществления 21 представлена фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 20, где фармацевтическая композиция представляет собой лекарственную форму для перорального введения.

В данном документе в качестве варианта осуществления 22 представлена фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 20 или 21, где лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму.

В данном документе в качестве варианта осуществления 23 представлена фармацевтическая компо-

зияция согласно варианту осуществления 22, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

В данном документе в качестве варианта осуществления 24 представлена фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 20-23, где фармацевтическая композиция содержит 120 мг соединения.

В данном документе в качестве варианта осуществления 25 представлены соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-19 или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 20-24 для применения в качестве лекарственного препарата.

В данном документе в качестве варианта осуществления 26 представлены соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-19 или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 20-24 для применения в лечении рака с мутацией G12C KRAS.

В данном документе в качестве варианта осуществления 27 представлены соединение или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 26, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоректальный рак.

В данном документе в качестве варианта осуществления 28 представлены соединение или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 26, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В данном документе в качестве варианта осуществления 29 представлены соединение или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 26, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой рак поджелудочной железы.

В данном документе в качестве варианта осуществления 30 представлены соединение или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 26, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой колоректальный рак.

В данном документе в качестве варианта осуществления 31 представлено применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-19 или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 20-24 для получения лекарственного препарата для лечения рака с мутацией G12C KRAS.

В данном документе в качестве варианта осуществления 32 представлено применение согласно варианту осуществления 31, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоректальный рак.

В данном документе в качестве варианта осуществления 33 представлено применение согласно варианту осуществления 31, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В данном документе в качестве варианта осуществления 34 представлено применение согласно варианту осуществления 31, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой рак поджелудочной железы.

В данном документе в качестве варианта осуществления 35 представлено применение согласно варианту осуществления 31, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой колоректальный рак.

В данном документе в качестве варианта осуществления 36 представлен способ лечения рака с мутацией G12C KRAS у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-19.

В данном документе в качестве варианта осуществления 37 представлен способ согласно варианту осуществления 36, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой рак легкого, рак поджелудочной железы или колоректальный рак.

В данном документе в качестве варианта осуществления 38 представлен способ согласно варианту осуществления 36, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

В данном документе в качестве варианта осуществления 39 представлен способ согласно варианту осуществления 36, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой рак поджелудочной железы.

В данном документе в качестве варианта осуществления 40 представлен способ согласно варианту осуществления 36, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой колоректальный рак.

В данном документе в качестве варианта осуществления 41 представлены соединение, применение или способ согласно любому из вариантов осуществления 25-40, где соединение вводится в общей суточной дозе, составляющей 960 мг.

В данном документе в качестве варианта осуществления 42 представлены соединение, применение или способ согласно любому из вариантов осуществления 25-41, где соединение вводится взрослому.

В данном документе в качестве варианта осуществления 43 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 7,3, 9,8, 10,1, 11,3, 13,3 и $17,2 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 44 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из 7.3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9,

13,3, 14,3, 14,7, 17,2, и $18,4 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 45 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, и $18,4 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 46 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере семь пиков, выбранных из 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, и $18,4 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 47 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, и $18,4 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 48 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 10, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 49 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 43-48, где соединение характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 193°C.

В данном документе в качестве варианта осуществления 50 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 43-49, где соединение характеризуется термограммой термогравиметрического анализа, характеризующей потерю веса, составляющую от приблизительно 1% до приблизительно 1,8% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 250°C.

В данном документе в качестве варианта осуществления 51 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 43-50, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163, и 166 ppm.

В данном документе в качестве варианта осуществления 52 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 43-50, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, по сути показанным на фиг. 13.

В данном документе в качестве варианта осуществления 53 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 43-52, где соединение характеризуется спектром ^{19}F ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 и -181 ppm.

В данном документе в качестве варианта осуществления 54 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 43-52, где соединение характеризуется спектром ^{19}F ЯМР твердого тела, по сути показанным на фиг. 14.

В данном документе в качестве варианта осуществления 55 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 43-54, где соединение является по сути чистым.

В данном документе в качестве варианта осуществления 56 представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 43-55 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В данном документе в качестве варианта осуществления 57 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 6,3, 8,4, 9,5 и $16,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 58 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, и $17,6 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 59 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, и $17,6 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 60 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере семь пиков, выбранных из 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, и $17,6 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 61 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, и $17,6 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 62 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 15, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 63 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 57-62, где соединение характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 194 °С.

В данном документе в качестве варианта осуществления 64 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 и 57-63, где соединение характеризуется приблизительно пренебрежимо малой потерей веса при нагревании от приблизительно 25°С до приблизительно 250°С.

В данном документе в качестве варианта осуществления 65 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 57-64, где соединение является по сути чистым.

В данном документе в качестве варианта осуществления 66 представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 57-65 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В данном документе в качестве варианта осуществления 67 представлено соединение согласно варианту осуществления 1 или 2, где соединение представляет собой кристаллическую гидратную форму соединения 1.

В данном документе в качестве варианта осуществления 68 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 67, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 6,9, 8,0, 9,6, 12,4, и $13,1 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 69 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 67, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из 4,0., 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, и $19,5 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 70 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 67, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из 4,0., 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, и $19,5 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 71 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 67, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере семь пиков, выбранных из 4,0., 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, и $19,5 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 72 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 67, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 4,0., 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,2, 16,4, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, и $19,5 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 73 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 67, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 18, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 74 представлено соединение согласно лю-

бому из вариантов осуществления 1, 2 и 67-73, где соединение характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 91°C.

В данном документе в качестве варианта осуществления 75 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 67-74, где соединение характеризуется термограммой термогравиметрического анализа, характеризующей потерю веса примерно на 11% при нагревании от приблизительно 39°C до приблизительно 160°C.

В данном документе в качестве варианта осуществления 76 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 67-75, где соединение является по сути чистым.

В данном документе в качестве варианта осуществления 77 представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 67-76 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В данном документе в качестве варианта осуществления 78 представлено соединение согласно варианту осуществления 1 или 2, где соединение представляет собой кристаллическую сольватную форму соединения 1.

В данном документе в качестве варианта осуществления 79 представлено соединение согласно варианту осуществления 78, где соединение представляет собой сольват с тетрагидрофураном, ацетонитрилом, метилэтилкетонном, этилацетатом, дихлорметаном, ацетоном, п-диоксаном, метанолом, изопропиловым спиртом или этанолом.

В данном документе в качестве варианта осуществления 80 представлено соединение, где соединение представляет собой аморфную форму 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1) или его атропоизомер.

В данном документе в качестве варианта осуществления 81 представлено соединение согласно варианту осуществления 80, где соединение представляет собой атропоизомер M соединения 1.

В данном документе в качестве варианта осуществления 82 представлено соединение согласно варианту осуществления 80 или 81, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути показанной на фиг. 5, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

В данном документе в качестве варианта осуществления 83 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 80-82, где соединение характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 144°C.

В данном документе в качестве варианта осуществления 84 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 80-83, где соединение характеризуется термограммой термогравиметрического анализа, характеризующей потерю веса, составляющую приблизительно 1,5% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 275°C.

В данном документе в качестве варианта осуществления 85 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 80-84, где соединение характеризуется спектром ¹⁹F ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно -86, -96, -116, -127, -146 и -156 ppm.

В данном документе в качестве варианта осуществления 86 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 80-85, где соединение характеризуется спектром ¹⁹F ЯМР твердого тела, по сути показанным на фиг. 4.

В данном документе в качестве варианта осуществления 87 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 80-86, где соединение является по сути чистым.

В данном документе в качестве варианта осуществления 88 представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 80-87 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В данном документе в качестве варианта осуществления 89 представлена фармацевтическая композиция, содержащая (1) соединение согласно любому из вариантов осуществления 4-18, (2) соединение согласно любому из вариантов осуществления 43-54, (3) соединение согласно любому из вариантов осуществления 57-64, (4) соединение согласно любому из вариантов осуществления 67-75 или (5) соединение согласно любому из вариантов осуществления 80-86, или любые их смеси; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Методики кристаллизации.

Осаждение антирастворителем.

Готовили растворы соединений по настоящему изобретению в различных растворителях, а затем добавляли антирастворитель. Образовавшиеся твердые вещества выделяли и анализировали.

В качестве альтернативы готовили растворы соединений по настоящему изобретению в различных растворителях, затем добавляли антирастворитель и обеспечивали выпаривание образцов. Образовавшиеся твердые вещества выделяли и анализировали.

В качестве альтернативы готовили растворы соединений по настоящему изобретению в различных растворителях, затем добавляли антирастворитель и охлаждали образцы до температуры от 2°C до 8°C. Образовавшиеся твердые вещества выделяли и анализировали.

Обработка ультразвуком.

Готовили растворы или суспензии соединений по настоящему изобретению в различных растворителях и подвергали воздействию ультразвука на ледяной бане в течение 90-180 мин. Твердые вещества выделяли и анализировали.

Медленное охлаждение.

Готовили насыщенные растворы соединений по настоящему изобретению в различных растворителях либо при температуре окружающей среды, либо при повышенной температуре. Образцам, приготовленным при повышенной температуре, давали остыть до температуры окружающей среды или до 2-8°C. Образовавшиеся твердые вещества выделяли и анализировали.

Выпаривание.

Готовили растворы соединений по настоящему изобретению в различных растворителях. После полного растворения растворитель выпаривали под вакуумом при температуре окружающей среды или при повышенной температуре. Образовавшиеся твердые вещества выделяли и анализировали.

Медленное выпаривание.

Готовили растворы соединений по настоящему изобретению в различных растворителях. После полного растворения обеспечивали выпаривание раствора при температуре окружающей среды в частично закрытом сосуде в защитной атмосфере газообразного азота или без нее. Образовавшиеся твердые вещества выделяли и анализировали.

В качестве альтернативы готовили растворы соединений по настоящему изобретению, после чего подвергали воздействию ультразвука в течение 90 мин. После обработки ультразвуком обеспечивали выпаривание образцов. Эксперименты, в которых были получены стекла, были переделаны путем получения взвесей материалов в 15-кратном количестве антирастворителя (гексана при 50°C или воды при комнатной температуре). Любые полученные твердые вещества выделяли и анализировали.

Эксперименты в стрессовых условиях.

Готовили растворы или суспензии соединений по настоящему изобретению в различных растворителях, после чего подвергали воздействию ультразвука в течение 60 минут. Затем образцы перемешивали при 30°C в течение 24-72 ч с последующим перемешиванием при 50°C в течение 24 ч. Образцы анализировали с помощью XRPD на каждой стадии перед конечным выделением и анализом.

Эксперименты со взвесью.

Готовили растворы соединений по настоящему изобретению путем добавления достаточного количества твердых веществ к конкретному растворителю так, чтобы присутствовал избыток твердых веществ. Все формы, описанные ниже, могут быть получены из различных растворителей, в том числе без ограничения конкретных растворителей, описанных в примерах. Затем смесь перемешивали в герметизированном флаконе либо при температуре окружающей среды, либо при повышенной температуре. По истечении заданного времени твердые вещества выделяли путем вакуумной фильтрации или путем фильтрации в центрифуге и анализировали.

Аналитические методики.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD).

Данные рентгеновской порошковой дифрактометрии получали с применением автоматического рентгеновского порошкового дифрактометра Phillips (X'Pert), оборудованного щелью фиксированного размера и многополосным детектором, работающим в реальном времени (RTMS). Излучение представляло собой излучение $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å), и напряжение и сила тока составляли 45 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали при комнатной температуре в диапазоне от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета; размер шага составлял 0,0167 градуса; время счета составляло 15,240 секунд. Предметный столик вращали со временем одного оборота, составляющим 1,0 секунды.

В качестве альтернативы данные рентгеновской порошковой дифрактометрии получали с применением автоматического порошкового дифрактометра PANalytical Empyrean, оборудованного щелью Соллера, поглотителем пучка, коротким антирассеивающим удлинителем, антирассеивающим ножевым коллиматором и сканирующим позиционно-чувствительным детектором (X'Celerator). Излучение представляло собой излучение $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å). Образец зажимали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания.

В качестве альтернативы данные рентгеновской порошковой дифрактометрии получали с применением рентгеновского дифрактометра PANalytical X'Pert PRO, оборудованного программируемой щелью расходимости и многополосным детектором, работающим в реальном времени (RTMS). Излучение представляло собой излучение $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å), и напряжение и сила тока составляли 45 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали при комнатной температуре в диапазоне от 3,0 до 30,0 или от 5 до 45 градусов 2-тета; размер шага составлял 0,0334 градуса. Предметный столик вращали со временем одного оборота 2,0 с.

Следует заметить, что на порошковых рентгенограммах может наблюдаться сдвиг пика приблизительно на $\pm 0,2$ градуса, и что он может быть обусловлен такими факторами, как приготовление образца и регулировка прибора.

Термогравиметрический анализ (TGA).

Термогравиметрический анализ проводили на TGA серии Discovery, TA Instruments. Образцы анализировали в атмосфере азота при скорости нагрева 10°C/мин в температурном диапазоне от 25°C до 325°C.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Данные дифференциальной сканирующей калориметрии собирали с применением стандартного режима DSC (серия Discovery, TA Instruments). Использовали скорость нагрева 10°C/мин в температурном диапазоне от 25°C до 350°C. Анализ проводили в атмосфере азота, а образцы загружали в алюминиевые тигли. В качестве калибровочного стандарта применяли индий.

ЯМР твердого тела.

Примерно 100 мг образца помещали в керамический ротор с диаметром 4 мм с использованием инструмента для загрузки для SSNMR. Спектры SSNMR получали на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц WB. Спектры ¹⁹F получали с применением датчика MAS двойного резонанса Bruker, работающего при резонансной частоте ¹H, составляющей 500 МГц. Для всех экспериментов применяли 4-мм вращающийся датчик H/F/X, работающий при частоте вращения 14 кГц. Для измерения ¹⁹F применяли пи/2-импульс длительностью 4 мкс и проводили развязку ¹H с применением последовательности SPINAL 64. Для получения оптимального соотношения сигнал/шум/время применяли время ожидания восстановления 1,26*Т1.

Примеры

Пример 1. Идентифицирование твердых форм соединения 1.

В области фармацевтических исследований и разработок изучение подходящей твердой формы является решающим этапом. Изучение твердой формы включает несколько решений, в основном изучение безводной, солевой или сокристаллической формы и изучение полиморфа соответствующей безводной, солевой или сокристаллической формы. В ходе программы выбора оптимального соединения-лидера оптимизируются несколько свойств исследуемых соединений, что, как правило, приводит к одному или нескольким кандидатам, которые продолжают участвовать в программе исследовательских разработок. Как правило, при оценке и оптимизации физико-химических параметров в ходе выбора оптимального соединения-лидера основной акцент делается на растворимости. В данном случае соединение 1 обладает хорошими характеристиками растворимости. Помимо оптимизации растворимости, при изучении соли следует учитывать дополнительные физико-химические параметры, такие как (1) температура плавления, (2) термическое поведение, (3) гигроскопичность, (4) габитус кристалла, (5) полиморфное поведение или физическая стабильность, (6) профиль примесей и (7) химическая стабильность безводной или солевой формы. Температура плавления лекарственного средства в форме свободного основания, кислоты или соли должна быть выше определенного порогового значения, чтобы обеспечить возможность таких стадий обработки, как высушивание или таблетирование. Оценка термического поведения, которая, как правило, проводится с помощью термогравиметрии (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), также включает фазовые переходы "твердое вещество-твердое вещество". Они могут быть либо энантиотропными, либо монотропными и могут быть связаны с превращением одного полиморфа в другой или одного псевдополиморфа в другой псевдополиморф - например, низший сольват или гидрат - или истинный полиморф. Гигроскопичность играет ключевую роль в оценке твердых форм, поскольку это свойство очень важно для многих стадий обработки, таких как высушивание, хранение, смешивание, гранулирование и т.д. Гигроскопичность можно изучить с помощью динамической сорбции пара (DVS). По сути, эта методика предоставляет информацию о количестве влаги, поглощаемой соединением при определенном уровне относительной влажности. Обсуждение термического поведения и гигроскопичности представляет собой связь с другим параметром, который следует учитывать при изучении безводных веществ или солей: для продолжения фармацевтической разработки безводная или солевая форма должны характеризоваться управляемым полиморфным поведением. Следовательно, по крайней мере краткую оценку полиморфизма, как правило, проводят в процедуре изучения безводных веществ или солей. В этом смысле управляемое полиморфное поведение не эквивалентно существованию только одной или двух полиморфных форм, а скорее отображает ситуацию, когда превращение полиморфных форм не эквивалентно. Габитус кристаллов может влиять на изучение безводных веществ или солей, и оптимизация во многих случаях означает переход от лекарственного средства в форме игольчатых кристаллов до, например, пластинок или даже кубических кристаллов, проявляющих лучшую текучесть. Изучение солей может быть инструментом для улучшения профилей примесей в лекарственных средствах, поскольку фармацевтические соли часто имеют кристаллические структуры, которые сильно отличаются от структуры соответствующего свободного основания или кислоты.

Скрининг полиморфов и солей.

Соответственно, был проведен скрининг полиморфов и солей соединения 1. Были идентифицированы кристаллические хлоридные, фосфатные и мезилатные соли, а также кристаллические безводные, гидратные и сольватные формы. Ни одна из идентифицированных солей не проявляла особенно предпочтительных термических свойств на основании данных DSC и не характеризовалась более низкой степенью кристалличности. Из нескольких оставшихся полиморфов свободного основания, включая гидрат

и сольваты, кристаллическая безводная форма I продемонстрировала удивительные и неожиданные преимущества.

Во-первых, кристаллическая безводная форма I соединения 1 является наиболее термодинамически стабильным полиморфом, идентифицированным в процессе скрининга. Кристаллические безводные формы II и III, описанные в данном документе ниже, превращаются в кристаллическую безводную форму I при нагревании или суспендировании.

В частности, кристаллическая безводная форма II превращается в кристаллическую безводную форму I при нагревании и перекристаллизации при 193°C. Кристаллическая безводная форма II превращается в кристаллическую безводную форму I при суспендировании в воде при 90°C в течение 1 ч. Смесь кристаллической безводной формы I и кристаллической безводной формы II превращается в кристаллическую безводную форму I при суспендировании в смеси вода/ацетонитрил 90/10 об./об. при к.т. в течение 7 дней. Смесь кристаллической безводной формы I и кристаллической безводной формы II превращается в кристаллическую безводную форму I при суспендировании в гептане при 80°C в течение 1 дня.

Кристаллическая безводная форма III плавится при 180°C. Кристаллическая безводная форма III превращается в кристаллическую безводную форму I при плавлении и перекристаллизации при 220°C. Смесь кристаллической безводной формы I и кристаллической безводной формы III превращается в кристаллическую безводную форму I при суспендировании в этаноле при к.т. в течение 10 дней. Смесь кристаллической безводной формы I и кристаллической безводной формы III превращается в кристаллическую безводную форму I при суспендировании в метаноле при к.т. в течение 10 дней.

Высокая температура плавления кристаллической безводной формы I является дополнительным показателем ее термодинамической стабильности (начало эндотермы DSC при приблизительно 293°C).

Во-вторых, кристаллическая безводная форма I менее гигроскопична по сравнению с кристаллическими безводными формами II и III (форма I абсорбировала 0,5-1,0 вес.% влаги при 0-90% RH при 25°C; форма II абсорбировала 2-2,5 вес.% влаги при 0-90% RH при 25°C; форма III абсорбировала 7,0 вес.% влаги при 0-95% RH при 25°C).

Более того, кристаллическая безводная форма I была физически и химически стабильной в твердом состоянии, демонстрируя отсутствие пиков разложения согласно HPLC или каких-либо изменений изучаемых свойств твердого состояния, включая XRPD, начало температуры плавления и теплоту плавления согласно DSC и содержание летучих веществ согласно TGA, в течение 14 недель при 25°C/60% RH, 40°C/75% RH, 40°C/RH окружающей среды и 60°C/RH окружающей среды. Кроме того, кристаллическая безводная форма I была стабильной в исследовании совместимости вспомогательных веществ в 3 прототипных смесях, которые хранили в течение 4 недель при 40°C/75% RH. Кристаллическая безводная форма I в твердом состоянии также была стабильна в отношении ультрафиолета и видимого света.

Соответственно, кристаллическая безводная форма I демонстрирует предпочтительные и неожиданные общие свойства, в частности, по сравнению с другими идентифицированными формами и солями.

Скрининг полиморфов.

Скрининг полиморфов проводили, как описано ниже, для получения различных твердых форм атропоизомера М 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1). В целях удобства "соединение 1", указанное в примерах, которые представлены ниже, следует понимать как атропоизомер М соединения 1.

Пример 1.

Соединение 1 может быть получено в соответствии с процедурой, раскрытой в публикации заявки на патент США № 2018/0334454, опубликованной 22 ноября 2018 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Аморфную форму I соединения 1 получали с помощью ротационного выпаривания MeOH с вторичным высушиванием под вакуумом при к.т.

Относительные площади пиков аморфной формы согласно XRPD, TGA, DSC и ¹⁹F SSNMR представлены на фиг. 1, 2, 3 и 4.

Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) содержит эндотерму с началом при приблизительно 144°C.

Термограмма термогравиметрического анализа (TGA) характеризует потерю веса, составляющую приблизительно 1,5% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 275°C.

¹⁹F SSNMR: -86, -96, -116, -127, -146 и -156 ppm.

Был изучен ряд безводных форм и гидратная форма соединения 1 (см. табл. 1 ниже). Были изучены дополнительные характеристики этих кристаллических форм, такие как температура плавления, термическое поведение, гигроскопичность, габитус кристалла, размер частиц, полиморфное поведение, стабильность и чистота. Эти формы охарактеризованы способами, которые включают XRPD, TGA и DSC. % отн. инт. представляет собой процент относительной интенсивности, основанный на наибольшем пике.

На фиг. 21 показано перекрывание кристаллических безводных форм I, II, III и формы I соединения 1, представляющей собой гидрат переменного состава (формы I-III и форма I, представляющая собой гидрат переменного состава, расположены в порядке сверху вниз).

Таблица 1

Отличительные пики XRPD

Форма свободного основания	Пики, уникальные для каждой формы (КА1 °)					
	Форма I	9,0	12,0	12,6	19,0	-
Форма II	7,3	9,8	10,1	11,3	13,3	17,2
Форма III	6,3	8,4	9,5	16,0	-	-
Гидратная форма I	6,9	8,0	9,6	12,4	13,1	-

Пример 2. Получение кристаллической безводной формы I соединения 1.

Кристаллическую безводную форму I получали путем загрузки 1,5 г кристаллической безводной формы II соединения 1 с 10 мл воды с образованием взвеси. Взвесь нагревали до 90°C в течение 2 ч, затем перемешивали в течение ночи при к.т. Твердые вещества фильтровали, высушивали под вакуумом и идентифицировали как кристаллическую безводную форму I с помощью XRPD. Начало эндотермы DSC при приблизительно 292,6°C, TGA характеризует потерю веса, составляющую приблизительно 0,2% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 275°C.

Полученная выше кристаллическая безводная форма I была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 5), DSC (фиг. 6), TGA (фиг. 7), SSNMR на ядрах углерода-13 (фиг. 8) и ¹⁹F SSNMR (фиг. 9).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (d, J=6,63 Гц, 3H) 1,07 (d, J=6,63 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,84 Гц, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,66-2,75 (m, 1H) 3,14 (br t, J=11,20 Гц, 1H) 3,59-3,75 (m, 2H) 3,97-4,08 (m, 1H) 4,08-4,22 (m, 1H) 4,22-4,43 (m, 2H) 4,90 (br s, 1H) 5,74-5,79 (m, 1H) 6,21 (br d, J=17,00 Гц, 1H) 6,65-6,75 (m, 2H) 6,79-6,92 (m, 1H) 7,18 (d, J=4,98 Гц, 1H) 7,23-7,31 (m, 1H) 8,22-8,33 (m, 1H) 8,38 (d, J=4,77 Гц, 1H) 10,19 (s, 1H).

¹³C SSNMR: 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7 и 168 ppm.

¹⁹F SSNMR: -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168 и -179 ppm.

Таблица 2

Данные XRPD для кристаллической безводной формы I соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
8,8	72,02	26,6	12,27
9,0	32,38	26,8	8,19
10,8	89,48	27,3	7,42
12,0	17,57	27,8	3,31
12,6	5,21	28,0	11,20
12,8	7,83	28,5	3,83
13,6	70,38	28,8	8,53
13,9	8,16	29,1	2,01
14,2	64,52	29,4	13,68
14,3	15,98	29,7	9,66
15,0	54,34	30,2	13,60
15,4	34,78	30,9	1,84
15,5	11,84	31,3	1,53
17,4	10,60	31,5	5,71
17,6	11,10	31,7	3,54
18,0	22,28	31,9	1,13
18,6	20,76	32,3	1,55
18,7	41,59	32,6	1,69
19,0	100,00	32,8	2,47
19,2	13,83	33,0	2,11
19,9	34,21	33,6	3,23
20,0	20,81	33,9	5,14
20,2	2,92	34,2	3,90
20,9	8,05	34,7	0,67

21,2	2,59	34,9	1,76
21,7	14,40	35,0	1,62
22,0	9,77	35,4	1,10
22,2	16,27	35,8	2,43
22,5	18,45	36,5	0,59
22,9	21,27	37,0	4,04
23,1	14,15	37,0	2,30
23,7	15,87	37,3	0,80
23,9	10,39	37,7	0,66
25,0	19,32	38,0	1,27
25,3	4,26	38,3	2,60
25,6	1,90	38,4	4,02
25,8	6,05	39,1	0,51
26,1	7,93	39,4	1,88
26,3	4,28	39,8	0,90

Пример 3. Получение безводной формы II соединения 1.

Кристаллическую безводную форму II соединения 1 получали путем загрузки 0,987 г аморфного соединения 1 с 15 мл MeOH с образованием взвеси. Выделенные твердые вещества определяли как кристаллическую безводную форму II с помощью XRPD.

Начало эндотермы DSC при приблизительно 192,5°C, TGA характеризует потерю веса, составляющую от приблизительно 1% до приблизительно 1,8% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 250°C.

Полученная выше кристаллическая безводная форма II соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 10), DSC (фиг. 11), TGA (фиг. 12), SSNMR на ядрах углерода-13 (фиг. 13) и ¹⁹F SSNMR (фиг. 14).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (d, J=6,63 Гц, 4H) 1,07 (d, J=6,84 Гц, 4H) 1,35 (d, J=6,63 Гц, 4H) 1,90 (s, 3H) 2,60-2,76 (m, 1H) 3,11-3,28 (m, 2H) 3,68 (br d, J=13,89 Гц, 2H) 4,08 (d, J=5,18 Гц, 2H) 4,32 (br d, J=13,68 Гц, 2H) 4,90 (br s, 1H) 5,74-5,79 (m, 1H) 6,21 (br d, J=16,17 Гц, 1H) 6,65-6,76 (m, 2H) 6,80-6,92 (m, 1H) 7,18 (d, J=4,98 Гц, 1H) 7,23-7,31 (m, 1H) 8,29 (br d, J=9,33 Гц, 1H) 8,38 (d, J=4,98 Гц, 1H) 10,19 (s, 1H).

¹³C SSNMR: 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163 и 166 ppm.

¹⁹F SSNMR: -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 и -181 ppm.

Таблица 3

Данные XRPD для кристаллической безводной формы II соединения 1

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,3	55,69	27,1	9,80
9,8	22,74	27,3	12,94
10,1	13,34	27,9	2,58
10,4	26,87	28,3	6,04
11,3	100,00	28,5	7,17
11,5	38,51	28,9	7,06
11,9	17,55	29,4	4,82
13,3	19,19	29,6	6,76
14,3	37,78	30,7	4,35
14,7	63,63	31,2	4,41
14,9	20,80	31,5	1,70
15,8	1,24	31,9	0,83
17,2	47,51	32,6	2,54
18,1	9,48	33,3	1,23
18,4	37,17	34,0	0,53
18,6	6,86	34,6	1,58
19,2	31,06	35,0	1,66

19,8	5,10	35,4	2,35
20,4	11,69	36,2	2,20
20,9	10,16	36,8	1,47
21,1	10,57	37,2	1,73
21,4	3,78	38,0	2,55
21,7	3,26	38,4	4,75
22,1	18,04	38,8	2,68
22,4	12,23		
22,6	4,78		
23,1	20,56		
23,8	9,50		
24,3	17,04		
24,7	3,75		
25,6	6,63		
26,2	6,15		

Пример 4. Получение кристаллической безводной формы III соединения 1.

Кристаллическую безводную форму III соединения 1 получали путем высушивания сольватной формы I с ацетоном соединения 1 под вакуумом при ~65-76°C. Начало эндотермы DSC при приблизительно 194°C, TGA характеризует приблизительно пренебрежимо малую потерю веса при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 250°C.

Полученная выше кристаллическая безводная форма III соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 15), DSC (фиг. 16) и TGA (фиг. 17).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (d, J=6,82 Гц, 3H) 1,07 (d, J=6,61 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,61 Гц, 2H) 1,90 (s, 2H) 2,64-2,80 (m, 1H) 3,14 (br t, J=10,66 Гц, 1H) 3,45-3,57 (m, 1H) 3,58-3,76 (m, 1H) 3,94-4,08 (m, 1H) 4,14 (br d, J=13,00 Гц, 1H) 4,21-4,47 (m, 2H) 4,90 (br s, 1H) 5,76 (dd, J=10,44, 2,13 Гц, 1H) 6,21 (br d, J=16,84 Гц, 1H) 6,55-6,78 (m, 2H) 6,86 (dt, J=16,20, 11,29 Гц, 1H) 7,13-7,21 (m, 1H) 7,21-7,33 (m, 1H) 8,21-8,34 (m, 1H) 8,39 (d, J=4,90 Гц, 1H) 10,20 (br s, 1H).

Таблица 4

Данные XRPD для безводной формы III соединения 1

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
6,3	14,11	25,4	10,81
8,4	63,06	25,9	5,35
9,5	84,68	26,7	17,58
10,4	12,93	26,8	5,18
12,8	6,80	27,2	10,38
13,0	6,79	27,5	12,87
13,7	4,59	27,9	4,42
14,9	12,72	28,3	7,66
15,4	45,73	28,6	15,70
15,5	69,05	29,3	3,10
16,0	79,08	29,7	1,70
16,6	8,35	30,2	1,02
17,6	100,00	31,4	2,93
18,2	9,32	32,2	3,52
18,7	37,73	32,5	3,97
19,2	16,82	33,1	2,31
20,0	36,44	33,7	1,35
20,6	13,07	34,6	4,91
20,8	9,52	35,5	3,74
21,7	3,50	35,8	2,54
21,7	16,74	36,7	1,18

22,7	5,52	37,3	1,65
23,0	13,50	38,0	2,18
23,2	4,81	39,0	1,57
24,2	11,39		
24,9	3,83		

Пример 5. Получение формы I соединения 1, представляющей собой гидрат переменного состава.

Форму I соединения 1, представляющую собой гидрат переменного состава, получали путем растворения соединения 1 в MeOH при к. т., фильтровали с тонкой очисткой и затем загружали аликвоты воды в качестве антирастворителя до наблюдения осаждения. Твердые вещества выделяли после перемешивания при к. т. в течение 13 дней.

Начало первой эндотермы DSC при приблизительно 91°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 11% при нагревании от приблизительно 39°C до приблизительно 160°C (3,9 моля воды).

Содержание воды согласно титрованию по Карлу Фишеру составляет 10,63% (3,7 моля).

Полученная выше кристаллическая форма I, представляющая собой гидрат переменного состава, была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 18), DSC (фиг. 19) и TGA (фиг. 20).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,08 (d, J=6,84 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,63 Гц, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,61-2,79 (m, 1H) 3,15 (br t, J=11,01 Гц, 1H) 3,40-3,58 (m, 2H) 3,59-3,84 (m, 3H) 3,86-4,09 (m, 1H) 4,15 (br d, J=12,39 Гц, 1H) 4,21-4,47 (m, 3H) 4,90 (br s, 2H) 5,73-5,82 (m, 1H) 6,15-6,21 (m, 1H) 6,23 (br d, J=4,92 Гц, 1H) 6,63-6,77 (m, 3H) 6,78-7,03 (m, 2H) 7,14-7,31 (m, 3H) 8,14-8,35 (m, 1H) 8,39 (d, J=4,92 Гц, 1H).

Таблица 5

Данные XRPD для кристаллической формы I соединения 1, представляющей собой гидрат переменного состава

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
4,0	10,00	16,6	29,36	25,3	31,05
4,4	12,08	17,3	54,43	25,8	35,64
4,8	17,94	17,4	68,45	26,4	35,12
6,9	12,94	17,9	16,60	26,7	28,61
8,0	100,00	18,1	30,16	27,8	31,13
8,8	8,55	18,6	5,51	28,7	25,99
9,6	26,66	19,3	27,13	29,2	25,20
10,8	10,41	19,5	35,91	30,6	14,61
11,3	13,06	19,8	13,20	31,5	19,08
12,4	36,89	20,4	8,31	32,2	8,81
13,0	43,60	20,8	20,25	32,7	8,36
13,1	41,65	21,0	21,40	36,7	2,96
14,2	5,04	21,5	43,72	37,2	4,34
14,6	35,20	22,8	14,71		
14,9	38,07	23,0	13,61		
15,2	40,25	23,6	14,15		
15,7	7,44	24,1	28,65		
16,2	40,04	24,6	20,05		
16,4	17,22	25,1	28,24		

Пример 6. Получение кристаллической сольватной формы I с THF соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с THF соединения 1 получали путем помещения аморфного соединения 1 в небольшой открытый флакон, который затем помещали внутрь флакона большего размера, содержащего THF, и закрывали его крышкой для подвергания твердых веществ воздействию пара при к.т. в течение 4 дней.

Начало эндотермы DSC при приблизительно 165°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 13,4% при нагревании от приблизительно 130°C до приблизительно 160°C. (1,2 моля THF).

ЯМР 1,1 моля THF.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма I с THF была охарактеризована протонным

ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 22), DSC (фиг. 23) и TGA (фиг. 24).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,08 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,68-1,84 (m, 4H) 1,90 (s, 3H) 2,62-2,93 (m, 1H) 3,15 (br t, J=11,33 Гц, 1H) 3,49-3,75 (m, 10H) 3,87-4,09 (m, 1H) 4,09-4,21 (m, 1H) 4,22-4,47 (m, 4H) 4,91 (br s, 2H) 5,71-5,83 (m, 2H) 6,21 (br dd, J=16,88, 4,70 Гц, 1H) 6,64-6,78 (m, 3H) 6,78-6,99 (m, 1H) 7,14-7,22 (m, 1H) 7,28 (td, J=8,33, 7,05 Гц, 1H) 8,18-8,35 (m, 1H) 8,39 (d, J=4,92 Гц, 1H) 10,21 (br s, 1H).

Таблица 6

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с THF соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,0	54,90	26,9	1,62
9,0	100,00	27,3	2,20
9,8	46,41	27,5	7,64
10,3	5,55	27,6	9,42
10,5	99,74	28,1	1,43
10,9	11,45	28,4	13,20
11,2	5,67	28,7	3,64
11,8	5,10	28,9	5,81
13,7	24,35	29,2	5,97
14,0	9,45	29,5	2,80
14,1	59,90	29,8	3,78
14,7	6,49	30,0	4,57
16,6	52,03	30,2	5,86
17,0	37,49	30,6	3,73
17,3	56,50	31,1	1,64
18,0	3,30	31,6	3,62
18,3	16,05	31,9	1,07
18,7	41,48	32,5	1,55
18,8	54,81	33,1	5,45
19,1	31,94	33,3	1,71
19,4	8,97	33,7	0,66
19,7	25,38	34,1	2,01
20,0	4,56	34,3	2,49
20,4	7,31	35,4	1,19
20,6	11,11	35,7	1,20
20,8	6,26	36,2	4,29
21,1	22,76	36,3	4,30
21,2	34,92	36,5	2,51
22,1	5,75	36,9	1,70
22,3	18,70	37,1	1,30
22,5	33,36	37,5	2,10
22,8	36,37	38,0	1,09
23,0	10,85	38,2	1,05
23,2	2,20	38,9	3,39
23,6	3,63	39,4	1,73
24,0	9,03		
24,4	9,86		
24,7	3,54		
24,8	3,71		
25,2	32,94		

25,6	20,13		
25,8	21,45		
26,0	7,67		
26,6	8,01		

Пример 7. Получение кристаллической сольватной формы I с MeCN соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с MeCN получали путем суспендирования соединения 1 в MeCN при к.т. в течение 14 дней.

Начало эндотермы DSC при приблизительно 112°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 6,9% при нагревании от приблизительно 38°C до приблизительно 170°C. (1 моль MeCN).

ЯМР 0,9 моля MeCN.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма I с MeCN была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 25), DSC (фиг. 26) и TGA (фиг. 27).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,85-1,00 (m, 3H) 1,07 (d, J=6,82 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,82 Гц, 3H) 1,90 (s, 3H) 1,99-2,16 (m, 2H) 2,52-2,78 (m, 1H) 3,14 (br s, 1H) 3,35-3,56 (m, 1H) 3,57-3,84 (m, 2H) 3,86-4,09 (m, 1H) 4,09-4,19 (m, 1H) 4,19-4,47 (m, 2H) 4,90 (br s, 1H) 5,66-5,80 (m, 1H) 6,20 (br dd, J=16,73, 4,58 Гц, 1H) 6,61-6,76 (m, 2H) 6,78-6,94 (m, 1H) 7,11-7,21 (m, 1H) 7,21-7,31 (m, 1H) 8,16-8,36 (m, 2H) 8,39 (d, J=4,69 Гц, 1H) 10,21 (br s, 1H).

Таблица 7

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с MeCN соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,2	72,45	25,3	10,74
9,9	52,43	25,7	13,79
10,0	37,15	26,5	21,93
10,2	8,87	26,8	9,15
10,5	2,74	27,0	26,55
11,2	91,77	27,4	8,80
11,3	15,89	27,5	12,09
11,6	8,89	28,0	11,68
13,2	4,06	28,4	12,41
13,7	3,17	28,6	11,67
14,2	25,71	28,8	8,71
14,5	100,00	29,1	10,79
15,7	1,02	29,7	3,00
16,6	15,62	30,1	3,21
16,9	66,32	30,5	13,17
17,2	2,44	30,8	5,66
17,4	4,61	31,0	9,44
18,0	14,01	31,2	3,79
18,2	53,02	31,9	1,38
18,7	56,63	32,2	5,20
18,9	49,31	32,3	7,29
19,8	3,70	33,5	2,46
20,1	21,31	34,0	1,40
20,4	16,05	34,4	2,91
20,8	4,63	34,9	3,17
21,0	5,42	35,2	3,57
21,7	73,71	35,4	2,40
22,3	5,02	36,2	0,94
22,5	5,69	36,6	2,12
22,7	34,41	37,0	4,21

23,0	6,77	37,7	3,05
23,4	15,57	37,9	5,41
23,6	15,11	38,0	3,75
24,1	37,36	38,5	2,87
25,0	8,92	38,9	3,18

Пример 8. Получение кристаллической сольватной формы I с МЕК соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с МЕК получали путем растворения соединения 1 в МЕК при к.т., фильтровали с тонкой очисткой и затем загружали аликвоты гептана в качестве антирастворителя до наблюдения осаждения. Твердые вещества выделяли после перемешивания при к.т. в течение 13 дней. Также получали путем суспендирования аморфного соединения 1 в МЕК при к.т.

Начало эндотермы DSC при приблизительно 106°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 10,7% при нагревании от приблизительно 39°C до приблизительно 197°C. (0,9 моля МЕК).

ЯМР 0,8 моля МЕК.

Полученная выше кристаллическая МЕК-сольватная форма I была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 28), DSC (фиг. 29) и TGA (фиг. 30).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (q, J=7,05 Гц, 5H) 1,08 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,04-2,10 (m, 2H) 2,36-2,49 (m, 2H) 2,60-2,93 (m, 1H) 3,15 (br s, 1H) 3,36-3,57 (m, 2H) 3,57-3,84 (m, 4H) 3,86-4,09 (m, 2H) 4,15 (br d, J=12,82 Гц, 1H) 4,22-4,46 (m, 4H) 4,91 (br s, 2H) 5,72-5,83 (m, 2H) 6,00-6,21 (m, 1H) 6,23 (br d, J=4,49 Гц, 1H) 6,64-6,78 (m, 3H) 6,78-7,00 (m, 2H) 7,17-7,31 (m, 3H) 8,16-8,35 (m, 1H) 8,39 (d, J=4,92 Гц, 1H) 10,22 (br s, 1H).

Таблица 8

Данные XRPD для кристаллической формы I с МЕК сольвата соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,0	47,52	25,8	25,93
8,8	70,25	26,3	8,43
9,8	56,17	26,8	6,92
10,4	100,00	27,0	2,12
10,9	22,80	27,2	3,88
11,2	11,60	27,4	8,69
11,8	9,64	27,6	7,15
13,6	31,04	27,9	1,14
14,1	78,89	28,2	6,71
14,7	19,18	28,3	13,70
16,6	79,53	28,6	8,63
16,8	30,39	29,0	18,29
17,0	26,79	29,6	7,09
17,2	47,48	30,1	14,00
17,5	3,12	30,3	2,13
18,1	5,01	30,7	3,85
18,4	23,39	31,3	3,80
18,7	35,48	31,71	4,92
18,9	65,12	32,0	0,54
19,2	48,49	32,5	0,62
19,4	10,83	32,8	4,00
19,7	46,72	33,2	2,69
20,4	6,72	33,5	5,80
20,7	15,78	34,1	5,30
20,9	6,30	34,7	1,61
21,2	80,14	35,0	0,76
22,1	8,83	35,5	2,20
22,4	32,98	36,0	5,55

22,6	48,82	36,2	7,66
22,7	34,64	36,6	1,43
22,9	13,33	37,0	0,51
23,7	9,34	37,5	3,76
24,1	18,80	38,1	1,54
24,5	27,07	38,4	1,60
24,8	11,35	38,7	2,93
25,0	28,12	39,3	0,73
25,3	17,14	39,6	4,20
25,7	36,16		

Пример 9. Получение кристаллической формы I с ЕТОАС соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с EtOAc получали путем суспендирования соединения 1 в этилацетате (EtOAc) при к.т. в течение 24 ч.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма I с MEK была охарактеризована протонным ЯМР и данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 31).

Таблица 9

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с EtOAc соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,1	8,9	23,1	14,8	34,3	4,0
9,0	55,8	23,8	9,9	34,8	1,2
9,8	36,0	24,1	8,2	35,4	2,4
10,5	100,0	24,5	19,9	35,7	1,8
11,0	19,6	24,8	11,5	35,9	3,9
11,3	5,6	25,1	35,4	36,3	10,9
11,9	1,9	25,4	11,8	36,8	2,9
12,5	2,2	25,8	35,3	37,0	2,7
13,7	21,3	26,0	24,8	37,3	1,9
14,2	48,6	26,6	17,1	37,9	2,7
14,7	11,8	27,0	2,0	38,1	3,0
16,7	51,6	27,5	9,1	39,1	4,3
17,0	39,5	27,7	4,7	39,7	3,3
17,4	40,6	28,0	4,2	40,1	3,1
18,1	4,6	28,6	13,0	40,4	3,6
18,3	10,5	29,0	10,6	41,2	2,5
18,9	38,1	29,2	10,9	41,6	3,6
19,2	23,2	29,7	5,0	42,0	1,3
19,5	11,8	30,2	4,8	42,5	2,2
19,7	30,5	30,9	5,5	43,2	4,1
20,0	2,9	31,3	3,2	43,5	3,4
20,4	3,8	31,7	4,5	43,8	2,2
20,7	12,9	32,1	3,4	44,1	2,6
21,3	59,1	32,6	1,8	44,4	2,3
22,1	3,7	33,1	6,8		
22,6	30,7	33,6	5,2		
22,8	34,2	34,0	2,9		

Пример 10. Получение сольватной формы I с DMF соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с DMF соединения 1 получали путем суспендирования соединения 1 в DMF/вода при к.т. в течение 24 ч.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма I с DMF соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 32), DSC (фиг. 33)

и TGA (фиг. 34).

Начало эндотермы DSC при приблизительно 74°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 17% при нагревании от приблизительно 36°C до приблизительно 195°C.

ЯМР 1-2 моля DMF.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (d, J=6,49 Гц, 4H) 1,08 (d, J=6,75 Гц, 4H) 1,35 (d, J=6,75 Гц, 4H) 1,91 (s, 4H) 2,30 (s, 1H) 2,55 (t, J=5,58 Гц, 1H) 2,73 (s, 6 H) 2,89 (s, 5 H) 3,00-3,21 (m, 1H) 3,27 (br d, J=13,49 Гц, 2H) 3,34 (br s, 5H) 3,60-3,74 (m, 2H) 3,96-4,16 (m, 1H) 4,32 (br d, J=13,75 Гц, 2H) 4,39 (br s, 1H) 4,90 (br s, 1H) 5,67-5,86 (m, 1H) 6,20 (br dd, J=16,61, 7,27 Гц, 1H) 6,64-6,77 (m, 2H) 6,79-6,92 (m, 1H) 7,17-7,32 (m, 2H) 7,95 (s, 1H) 8,28 (br dd, J=16,22, 9,21 Гц, 1H) 8,40 (d, J=4,93 Гц, 1H) 10,19 (d, J=1,30 Гц, 1H).

Таблица 10

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с DMF соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,8	100,0	24,3	12,6
8,1	60,0	24,9	11,5
9,0	19,1	25,4	12,7
12,4	17,5	26,8	17,8
13,3	7,5	27,3	11,1
14,4	25,9	28,3	30,4
15,0	7,4	28,6	38,6
16,1	11,4	29,4	12,3
16,8	26,5	30,4	6,0
17,3	17,5	31,6	6,2
18,9	12,3	34,0	3,3
19,9	58,6	35,7	1,9
20,8	38,6	37,9	2,6
21,8	11,0	42,2	2,2
23,3	17,0		

Пример 11. Получение кристаллической сольватной формы I с DCM соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с DCM соединения 1 получали путем растворения соединения 1 в DCM при к.т., фильтровали с тонкой очисткой и затем загружали аликвоты гептана в качестве антирастворителя до наблюдения осаждения. Твердые вещества выделяли после перемешивания при к.т. в течение 1 ч.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,84-1,02 (m, 2H) 1,07 (d, J=6,61 Гц, 2H) 1,35 (d, J=6,82 Гц, 2H) 1,90 (s, 2H) 2,64-2,80 (m, 1H) 3,14 (br t, J=11,19 Гц, 1H) 3,45-3,57 (m, 1H) 3,58-3,84 (m, 2H) 3,86-4,09 (m, 1H) 4,09-4,21 (m, 1H) 4,21-4,46 (m, 2H) 4,90 (br s, 1H) 5,65-5,86 (m, 2H) 6,08-6,28 (m, 1H) 6,63-6,76 (m, 2H) 6,86 (dt, J=16,46, 11,27 Гц, 1H) 7,12-7,21 (m, 1H) 7,21-7,31 (m, 1H) 8,16-8,36 (m, 2H) 8,39 (d, J=4,90 Гц, 1H) 10,20 (br s, 1H).

Полученная выше кристаллическая DCM-сольватная форма I соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 35), DSC (фиг. 36) и TGA (фиг. 37).

Начало эндотермы DSC при приблизительно 174°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 7,2% при нагревании от приблизительно 40°C до приблизительно 200°C. (0,5 моля DCM) диапазон 40-200°C.

ЯМР 0,5 моля DCM.

Таблица 11

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с DCM соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,1	53,6	21,3	16,8	29,3	9,3
9,5	100,0	21,4	65,3	29,5	5,3
10,1	64,3	21,8	33,6	29,9	6,6
10,9	95,6	22,8	74,2	30,1	8,7
11,7	9,1	23,2	12,1	30,4	17,3
11,6	3,4	23,5	23,7	30,8	6,6

13,8	12,2	23,6	43,1	31,3	3,7
14,0	26,5	23,9	10,5	31,7	4,0
14,3	95,5	24,4	11,9	32,3	7,2
14,6	12,7	25,0	17,6	32,5	7,7
15,2	7,2	25,2	12,8	33,0	2,4
16,6	23,7	25,8	21,9	33,5	1,9
16,8	97,7	26,2	58,2	34,2	8,3
17,6	36,1	26,5	18,3	34,8	2,8
17,8	86,9	26,7	19,1	35,7	2,3
18,6	35,9	27,2	14,4	36,9	2,4
18,9	65,9	27,3	13,4	37,3	6,5
19,1	88,3	27,7	14,8	37,8	9,6
19,8	6,0	28,0	14,5	38,8	2,4
20,2	31,9	28,3	22,0	39,1	3,6
20,7	16,3	28,7	12,6		
21,0	13,2	29,0	9,0		

Пример 12. Получение кристаллической сольватной формы I с ацетоном соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с ацетоном соединения 1 получали путем суспендирования аморфного соединения 1 в ацетон/вода (50:50) при к.т. или путем суспендирования соединения 1 в ацетон/вода (50:50) при 2-8°C в течение 15 дней.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма I с ацетоном соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 38), DSC (фиг. 39) и TGA (фиг. 40).

Начало эндотермы DSC при приблизительно 72°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 21,4% при нагревании от приблизительно 38°C до приблизительно 130°C. (0,7 моля ацетона и 5,3 моля воды).

ЯМР 0,7 моля ацетона.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,84-1,00 (m, 3H) 1,07 (d, J=6,61 Гц, 3H) 1,34 (d, J=6,61 Гц, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,05-2,12 (m, 3H) 2,52-2,78 (m, 2H) 3,08-3,21 (m, 1H) 3,45-3,57 (m, 1H) 3,67 (br d, J=11,72 Гц, 2H) 3,97-4,06 (m, 1H) 4,08-4,21 (m, 1H) 4,32 (br d, J=13,85 Гц, 2H) 4,90 (br s, 1H) 5,54-5,80 (m, 2H) 5,99-6,26 (m, 2H) 6,52-6,75 (m, 2H) 6,84 (br s, 1H) 7,09-7,30 (m, 2H) 8,12-8,36 (m, 3H) 8,38 (d, J=4,90 Гц, 1H) 10,21 (br s, 1H).

Таблица 12

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с ацетоном соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
5,6	1,4	24,0	17,6
7,8	100,0	24,7	11,9
8,1	38,3	25,0	10,8
9,0	13,1	25,6	15,7
11,2	2,3	26,1	11,1
12,4	22,1	26,6	10,6
12,6	4,9	26,9	22,9
13,2	36,5	27,1	17,5
14,3	78,7	27,8	5,7
14,9	10,7	28,1	22,0
15,0	10,1	28,4	8,6
15,7	4,7	28,8	16,2
16,4	20,2	29,1	13,0
16,6	7,7	29,4	10,9
16,8	12,4	30,2	13,5
16,9	19,6	30,9	6,5
17,0	9,4	31,3	7,7

17,3	11,5	31,6	7,3
17,5	10,8	31,9	5,6
18,0	2,1	32,6	4,9
18,8	26,4	33,2	2,9
19,8	16,6	33,6	7,3
20,1	32,6	34,5	6,2
20,2	24,2	35,0	3,8
20,5	37,7	35,4	3,7
20,7	17,3	35,8	3,3
21,4	5,0	36,6	2,9
21,6	14,4	36,9	3,8
22,6	2,7	37,3	5,3
23,1	4,1	37,8	4,0
23,2	6,4	38,7	4,5
23,4	7,3	39,3	3,2
23,9	12,0		

Пример 13. Получение кристаллической сольватной формы II с ацетоном соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму II с ацетоном соединения 1 получали путем суспендирования соединения 1 в ацетоне при 2-8°C в течение 15 дней.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма II с ацетоном соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 41), DSC (фиг. 42) и TGA (фиг. 43).

Начало эндотермы DSC при приблизительно 137°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 7,3% при нагревании от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C. (0,8 моля ацетона).

ЯМР 0,7 моля ацетона.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,83-1,02 (m, 3H) 1,07 (d, J=6,82 Гц, 2H) 1,35 (d, J=6,61 Гц, 2H) 1,90 (s, 2H) 2,09 (s, 3H) 2,52-2,77 (m, 1H) 3,18 (br s, 1H) 3,45-3,57 (m, 1H) 3,66 (br s, 4H) 3,96-4,08 (m, 1H) 4,08-4,20 (m, 1H) 4,32 (br d, J=13,64 Гц, 3H) 4,90 (br s, 2H) 5,69-5,80 (m, 1H) 6,15-6,26 (m, 1H) 6,60-6,75 (m, 2H) 6,79-6,94 (m, 1H) 7,07-7,21 (m, 1H) 7,27 (td, J=8,31, 7,03 Гц, 1H) 8,20-8,36 (m, 2H) 8,39 (d, J=4,90 Гц, 1H) 10,20 (br s, 1H).

Таблица 13

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы II с ацетоном соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,1	60,1	25,5	17,5
9,1	38,0	25,8	29,5
9,9	47,8	26,1	13,0
10,3	15,8	26,8	4,9
10,6	56,1	27,0	12,0
10,9	13,4	27,3	4,9
11,3	15,8	27,8	13,6
11,8	8,7	28,2	9,8
12,7	1,1	28,6	12,5
13,8	27,0	28,8	5,9
14,0	17,3	29,2	11,7
14,2	59,6	29,5	4,8
14,7	13,0	29,7	5,9
16,7	60,7	29,9	3,7
16,9	26,6	30,3	7,0
17,1	14,3	30,7	7,2
17,4	29,3	30,7	4,2
17,7	7,9	31,4	5,2

18,2	12,6	31,7	6,6
18,5	17,5	32,0	4,5
18,7	33,6	33,1	2,9
19,0	100,0	33,3	7,6
19,6	4,7	34,3	4,9
19,9	32,0	35,4	0,8
20,3	3,3	35,7	2,3
20,8	29,1	36,2	1,7
21,3	46,3	36,5	6,2
22,3	37,3	37,0	2,4
22,7	50,5	37,4	1,0
23,0	32,6	37,7	2,8
23,7	5,9	37,9	4,2
24,1	16,5	38,6	2,1
24,6	17,2	39,1	2,8
24,9	5,0	39,7	3,8
25,3	18,9		

Пример 14. Получение кристаллической сольватной формы I с п-диоксаном соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с п-диоксаном соединения 1 получали путем суспендирования соединения 1 в п-диоксане при к.т. в течение 14 дней.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма I с п-диоксаном соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 44), DSC (фиг. 45) и TGA (фиг. 46).

Начало эндотермы DSC при приблизительно 112°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 23,2% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C. (1,9 моля п-диоксана).

ЯМР 1,9 моля п-диоксана.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,84-1,00 (m, 3H) 1,07 (d, J=6,61 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,82 Гц, 3H) 1,90 (s, 2H) 2,52-2,77 (m, 2H) 3,05-3,28 (m, 1H) 3,32 (s, 4H) 3,58-3,78 (m, 3H) 3,98-4,07 (m, 1H) 4,09-4,20 (m, 1H) 4,09-4,19 (m, 1H) 4,15-4,43 (m, 1H) 4,16-4,21 (m, 1H) 4,22-4,45 (m, 1H) 4,23-4,45 (m, 1H) 4,90 (br s, 1H) 5,61-5,80 (m, 1H) 6,20 (br dd, J=16,62, 4,48 Гц, 1H) 6,58-6,76 (m, 2H) 6,79-6,93 (m, 1H) 7,10-7,21 (m, 1H) 7,21-7,31 (m, 1H) 8,14-8,36 (m, 3H) 8,39 (d, J=4,90 Гц, 1H) 10,20 (br s, 1H).

Таблица 14

Данные XRPD для кристаллической формы I с п-диоксаном сольвата соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,8	94,7	24,1	55,3
9,5	83,9	24,3	8,5
9,6	55,6	25,0	25,5
10,2	7,1	25,9	21,9
11,0	59,4	26,6	26,6
11,3	30,2	27,0	20,1
11,8	1,0	27,3	7,1
12,9	71,9	27,4	9,2
13,2	1,6	27,7	10,6
13,7	6,4	28,0	6,4
14,3	13,0	28,1	5,0
15,8	81,2	28,6	20,8
16,4	4,8	28,8	6,5
16,6	4,5	29,1	6,3
17,7	81,5	29,2	5,9
18,1	49,0	29,6	6,6
18,3	40,0	30,0	7,1

18,6	85,4	30,4	4,6
18,8	100,0	30,5	8,0
19,0	63,4	31,0	12,2
19,2	94,1	31,5	3,3
19,8	88,2	32,0	8,6
20,0	73,8	32,3	5,4
20,4	13,1	32,7	1,2
20,5	42,2	33,3	9,4
20,9	13,0	34,3	3,1
21,2	41,5	34,9	4,0
21,6	22,5	35,5	4,3
21,7	20,6	35,9	5,3
22,0	34,7	36,3	1,1
22,4	6,1	36,8	2,8
22,7	8,0	37,0	5,2
23,0	3,2	37,4	1,0
23,3	14,6	37,8	1,7
23,6	32,9	38,9	3,1
23,7	47,2	39,5	3,6

Пример 15. Получение кристаллической сольватной формы I с метанолом соединения 1.

Кристаллическую (MeOH) сольватную форму I с метанолом соединения 1 получали путем помещения соединения 1 в небольшой открытый флакон, который затем помещали внутрь флакона большего размера, содержащего MeOH, и закрывали его крышкой для подвергания твердых веществ воздействию пара при к.т. в течение 4 дней.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма I с MeOH соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 47), DSC (фиг. 48) и TGA (фиг. 49).

Начало эндотермы DSC при приблизительно 57°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 5,2% при нагревании от приблизительно 38°C до приблизительно 220°C. (1,0 моля MeOH).

ЯМР 0,8 моля MeOH.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,08 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,35 (d, J=6,84 Гц, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,64-2,80 (m, 1H) 3,18 (d, J=4,92 Гц, 3H) 3,48-3,76 (m, 2H) 3,97-4,21 (m, 2H) 4,21-4,47 (m, 2H) 4,91 (br s, 1H) 5,69-5,86 (m, 1H) 6,21 (br dd, J=16,67, 4,49 Гц, 1H) 6,63-6,79 (m, 2H) 6,80-6,98 (m, 1H) 7,17-7,31 (m, 2H) 8,18-8,35 (m, 1H) 8,39 (d, J=4,92 Гц, 1H) 10,22 (br s, 1H).

Таблица 15

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с MeOH соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,2	22,9	26,3	21,1
9,0	30,8	26,8	12,1
9,7	42,7	27,5	5,2
10,3	13,3	27,8	4,5
10,6	100,0	28,1	3,8
11,2	44,1	28,5	7,3
12,1	4,1	28,7	15,9
13,7	26,4	29,0	9,4
14,1	10,9	29,2	7,1
14,4	91,4	29,9	6,5
14,9	43,3	30,3	3,7
16,0	0,9	31,1	3,3
16,8	91,1	31,4	10,8
17,0	18,4	31,5	9,2
17,2	5,0	32,2	1,4

17,4	37,0	32,4	1,3
17,6	15,5	33,4	1,3
17,8	22,7	33,6	1,7
18,1	8,0	33,8	2,2
18,7	35,3	34,1	1,6
18,9	4,5	34,4	3,6
19,1	3,6	34,9	3,1
19,5	74,7	34,9	3,9
20,0	1,7	35,5	1,8
20,3	1,6	35,7	2,4
20,6	4,7	36,1	1,7
21,1	21,9	36,7	5,1
21,3	2,9	37,3	1,9
21,7	68,4	37,9	2,2
22,0	5,9	38,1	2,8
22,5	17,1	38,8	1,6
22,7	9,7	39,7	2,6
23,0	17,7	39,9	3,0
23,3	4,1		
24,2	8,2		
24,3	12,9		
24,6	40,5		
25,1	22,7		
25,4	5,6		
25,9	35,7		

Пример 16. Получение кристаллической сольватной формы I с IPA соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с изопропанолом (IPA) соединения 1 получали путем суспендирования аморфного соединения 1 в IPA при к.т. в течение 5 дней.

Полученная выше кристаллическая IPA-сольватная форма I соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 50), DSC (фиг. 51) и TGA (фиг. 52).

Начало эндотермы DSC при приблизительно 56°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 8,7% при нагревании от приблизительно 39°C до приблизительно 190°C (0,9 моля IPA).

ЯМР 2,3 моля IPA.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,02-1,06 (m, 1H) 1,05 (d, J=5,98 Гц, 14 H) 1,35 (d, J=6,62 Гц, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,72 (br s, 1H) 3,10-3,21 (m, 1H) 3,45-3,58 (m, 1H) 3,78 (td, J=6,09, 4,06 Гц, 9H) 3,98-4,09 (m, 1H) 4,16 (br s, 1H) 4,35 (d, J=4,06 Гц, 8H) 4,91 (br d, J=0,85 Гц, 1H) 5,73-5,83 (m, 2H) 6,16-6,28 (m, 1H) 6,66-6,93 (m, 5H) 7,19 (dd, J=4,81, 0,75 Гц, 2H) 7,23-7,33 (m, 2H) 8,39 (d, J=4,92 Гц, 3H) 10,21 (br s, 1H).

Таблица 16

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с MeOH соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,1	84,1	26,6	5,6
9,2	73,8	27,0	11,0
9,8	47,9	27,7	15,1
10,2	4,2	27,8	8,3
10,6	89,1	28,2	8,7
11,2	17,2	28,5	10,5
11,7	5,1	28,7	18,2
13,7	38,9	29,0	2,9
14,1	82,0	29,3	2,6

14,6	7,5	29,5	6,7
14,8	1,8	29,9	9,8
16,6	90,0	30,2	6,2
16,8	30,3	30,4	7,9
17,2	20,0	30,9	4,5
17,5	52,1	31,2	5,0
18,0	23,3	31,7	4,2
18,2	15,9	31,8	4,8
18,6	38,1	32,7	3,4
18,8	100,0	32,9	6,2
18,9	75,5	33,0	5,8
19,2	10,6	33,5	6,0
19,7	52,3	34,1	5,5
20,4	27,0	34,7	2,3
21,0	21,5	35,2	3,0
21,3	65,6	35,5	0,8
22,0	28,6	35,9	2,1
22,2	14,3	36,2	2,5
22,5	50,5	36,5	4,4
22,9	19,9	36,6	3,5
23,1	27,1	36,9	2,7
23,3	8,6	37,0	2,6
23,5	8,8	37,4	5,7
23,8	11,3	38,1	1,2
24,2	19,0	38,3	1,0
24,8	12,0	38,7	1,2
25,0	16,1	39,1	4,9
25,4	37,9	39,5	2,1
25,5	45,3		
26,1	16,0		

Пример 17. Получение кристаллической сольватной формы I с EtOH соединения 1.

Кристаллическую сольватную форму I с этанолом (EtOH) соединения 1 получали путем суспендирования аморфного соединения 1 в EtOH при к.т. в течение 10 дней.

Полученная выше кристаллическая сольватная форма I с EtOH соединения 1 была охарактеризована протонным ЯМР, данными рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (фиг. 53), DSC (фиг. 54) и TGA (фиг. 55).

Начало эндотермы DSC при приблизительно 194°C, TGA характеризует потерю веса примерно на 5% при нагревании от приблизительно 36°C до приблизительно 195°C (0,6 моля EtOH).

ЯМР 0,7 моля EtOH.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,84-1,02 (m, 5H) 1,02-1,12 (m, 5H) 1,35 (d, J=6,82 Гц, 3H) 1,90 (s, 3H) 2,52-2,77 (m, 1H) 3,14 (br t, J=10,87 Гц, 1H) 3,34-3,57 (m, 2H) 3,58-3,84 (m, 2H) 3,86-4,08 (m, 1H) 4,09-4,21 (m, 1H) 4,21-4,46 (m, 3H) 4,90 (br s, 1H) 5,51-5,80 (m, 1H) 6,20 (br dd, J=16,52, 4,58 Гц, 1H) 6,62-6,75 (m, 2H) 6,86 (dt, J=16,30, 11,24 Гц, 1H) 7,13-7,19 (m, 1H) 7,27 (td, J=8,20, 7,03 Гц, 1H) 8,16-8,36 (m, 2H) 8,39 (d, J=4,90 Гц, 1H) 10,20 (br s, 1H).

Таблица 17

Данные XRPD для кристаллической сольватной формы I с EtOH соединения 1

Таблица пиков XRPD

Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]	Полож. [°2-тета]	Отн. инт. [%]
7,2	63,3	25,6	27,2
9,3	42,8	25,7	24,1
9,8	35,9	26,2	5,4
10,2	6,1	26,5	14,6

10,8	100,0	27,3	8,6
11,2	13,4	27,8	8,2
11,9	5,3	28,7	11,6
12,7	0,9	29,0	7,1
13,8	28,1	29,3	1,6
14,4	91,3	29,9	4,9
14,7	14,3	30,3	1,8
16,8	77,0	30,5	3,0
17,1	21,3	31,0	6,1
17,3	19,5	31,3	2,3
17,8	34,9	31,8	2,1
17,9	14,9	32,3	1,7
18,2	3,0	32,7	0,1
18,8	40,0	33,5	2,4
19,1	31,5	34,1	4,1
19,7	25,4	34,7	1,7
20,5	8,9	35,0	1,6
20,8	3,3	35,7	1,1
21,0	8,2	36,5	1,3
21,6	54,2	37,1	4,8
22,6	26,1	38,0	3,2
23,0	9,5	39,5	1,4
23,4	16,6	39,8	1,8
23,9	7,1		
24,4	11,8		
24,9	11,5		

Хотя настоящее изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылками на свои определенные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет понятно, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, исключения или добавления процедур и протоколов могут быть сделаны в нем без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что настоящее изобретение определяется объемом нижеследующей формулы изобретения, и что такая формула изобретения должна интерпретироваться настолько широко, насколько это целесообразно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, где соединение представляет собой кристаллическую форму атропоизомера М соединения 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (соединения 1), где соединение характеризуется по меньшей мере одним из следующих: (а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 9,0, 12,0, 12,6, и 19,0 ± 0,2 градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å; (b) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и 25,0 ± 0,2 градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å; (c) спектром ¹⁹F ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно -109 и 120 ppm; и (d) спектром ¹³C ЯМР твердого тела, содержащим по меньшей мере три пика, выбранных из пиков при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7 и 168 ppm.

2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой кристаллическую безводную форму соединения 1.

3. Соединение по п.1 или 2, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 9,0, 12,0, 12,6, и 19,0 ± 0,2 градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

4. Соединение по п.1 или 2, где соединение характеризуется спектром ^{19}F ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно -109 и 120 ppm.

5. Соединение по п.4, где соединение характеризуется спектром ^{19}F ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168, и -179 ppm.

6. Соединение по п.4, где соединение характеризуется спектром ^{19}F ЯМР твердого тела, показанным на фиг. 9.

7. Соединение по п.1 или 2, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и $25,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

8. Соединение по п.1 или 2, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и $25,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

9. Соединение по п.1 или 2, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере семь пиков, выбранных из 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и $25,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

10. Соединение по п.1 или 2, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, и $25,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

11. Соединение по п.1 или 2, где соединение характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 5, как измерено с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии с применением длины волны рентгеновских лучей, составляющей 1,54 Å.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где соединение характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с началом при приблизительно 293°C.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где соединение характеризуется термограммой термогравиметрического анализа, характеризующей потерю веса, составляющую приблизительно 0,2% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 275°C.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим по меньшей мере три пика, выбранные из пиков при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7, и 168 ppm.

15. Соединение по любому из пп.1-13, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим по меньшей мере пять пиков, выбранных из пиков при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7 и 168 ppm.

16. Соединение по любому из пп.1-13, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим по меньшей мере семь пиков, выбранных из пиков при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7 и 168 ppm.

17. Соединение по любому из пп.1-13, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, содержащим пики при примерно 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7 и 168 ppm.

18. Соединение по любому из пп.1-13, где соединение характеризуется спектром ^{13}C ЯМР твердого тела, показанным на фиг. 8.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-18 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, где фармацевтическая композиция представляет собой лекарственную форму для перорального введения.

21. Фармацевтическая композиция по п.19 или 20, где лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп.19-22, где фармацевтическая композиция содержит 120 мг соединения.

24. Применение соединения по любому из пп.1-18 или фармацевтическая композиция по любому из

пп.19-23 в качестве лекарственного препарата.

25. Применение соединения по любому из пп.1-18 или фармацевтическая композиция по любому из пп.19-23 для лечения рака с мутацией G12C KRAS.

26. Применение по п.25, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой немелкоклеточный рак легких, рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, колоректальный рак, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак желудка, рак носовой полости, рак желчных протоков или опухоль головного мозга.

27. Применение по п.25, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

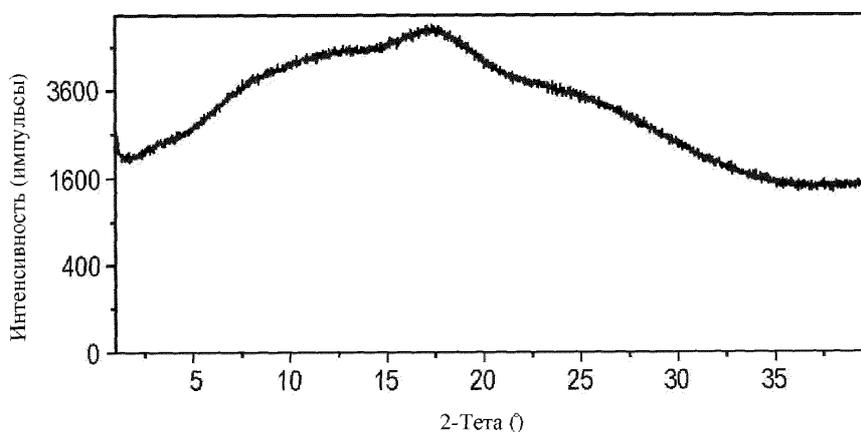
28. Применение по п.25, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой рак поджелудочной железы.

29. Применение по п.25, где рак с мутацией G12C KRAS представляет собой колоректальный рак.

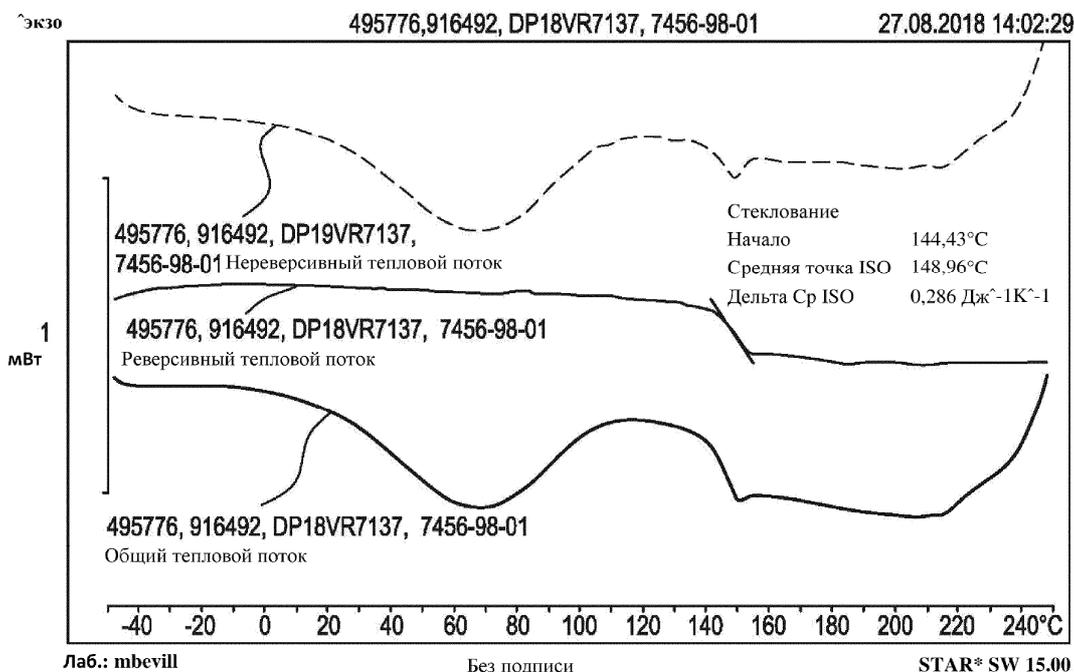
30. Применение по любому из пп.24-29, где соединение вводят в общей суточной дозе от 5 до 1000 мг.

31. Применение по любому из пп.24-30, где соединение вводится в общей суточной дозе, составляющей 960 мг.

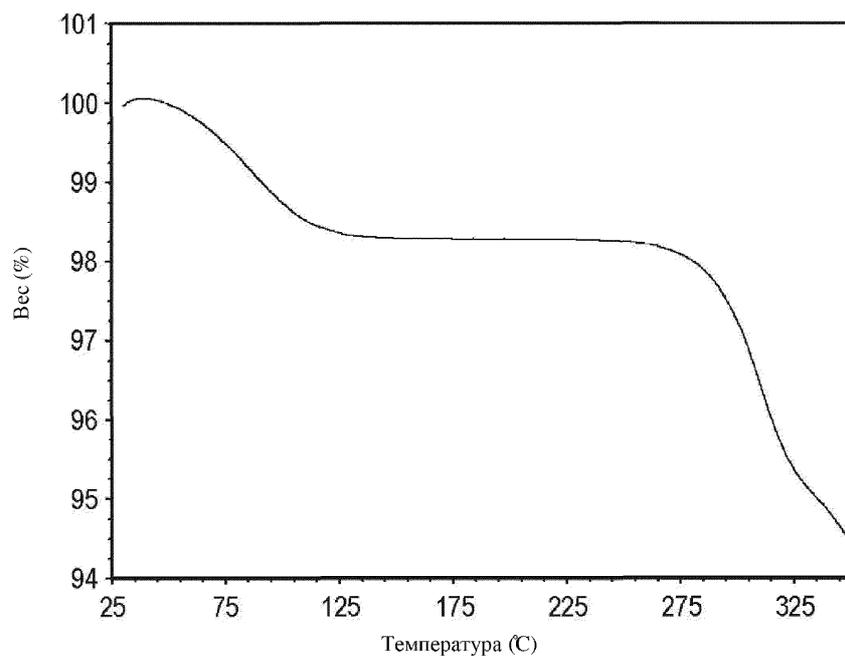
32. Применение по любому из пп.24-31, где соединение вводится взрослому.



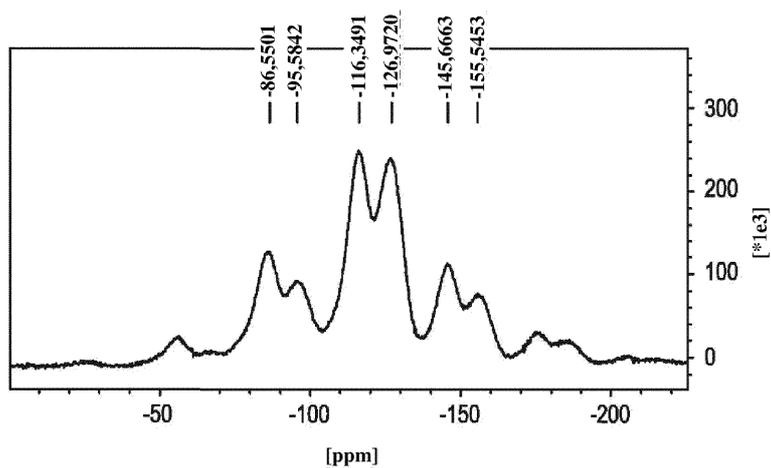
Фиг. 1



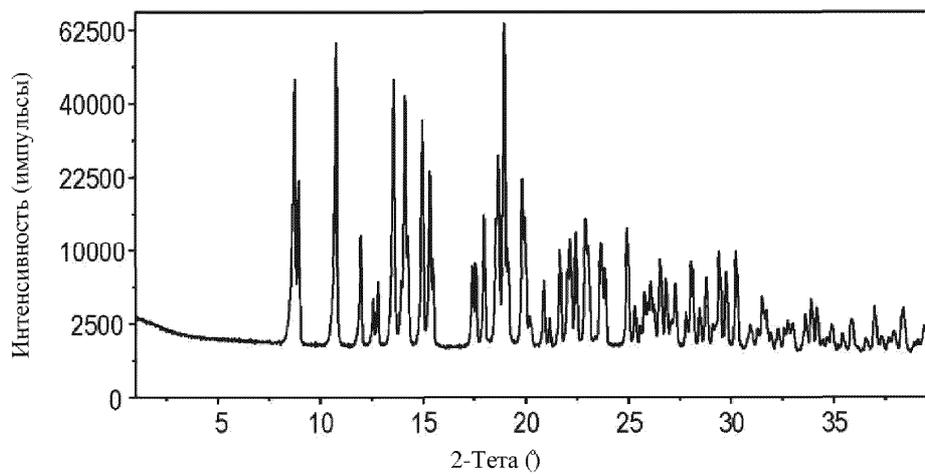
Фиг. 2



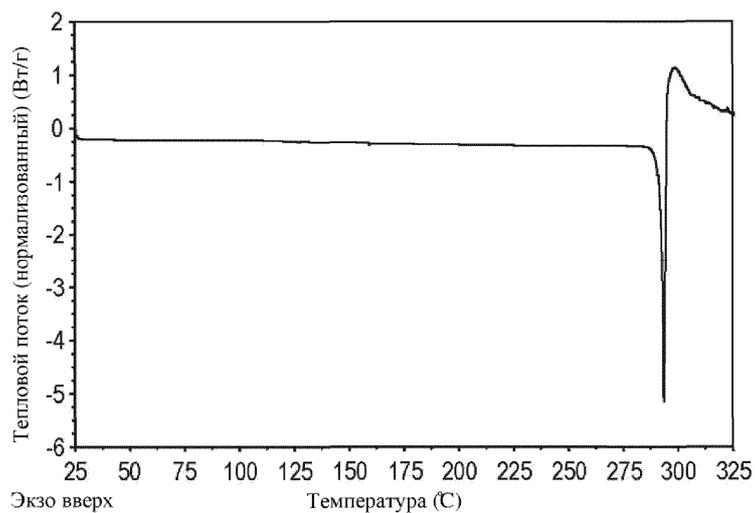
Фиг. 3



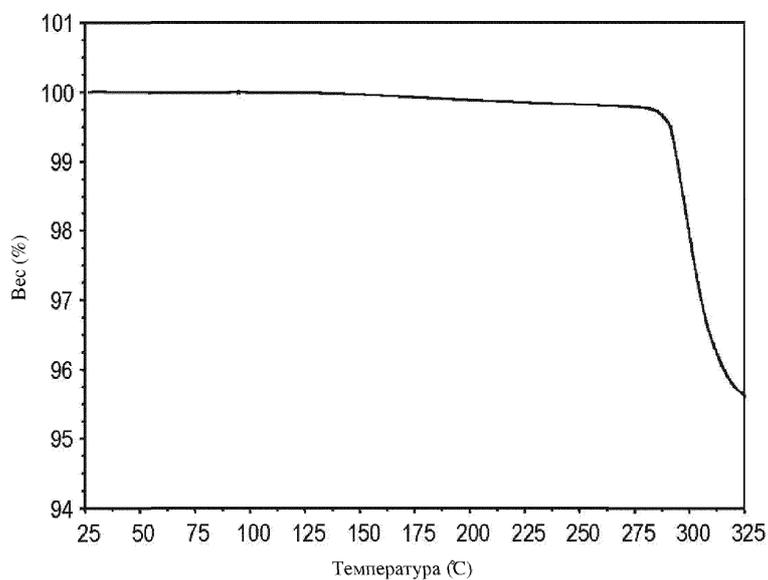
Фиг. 4



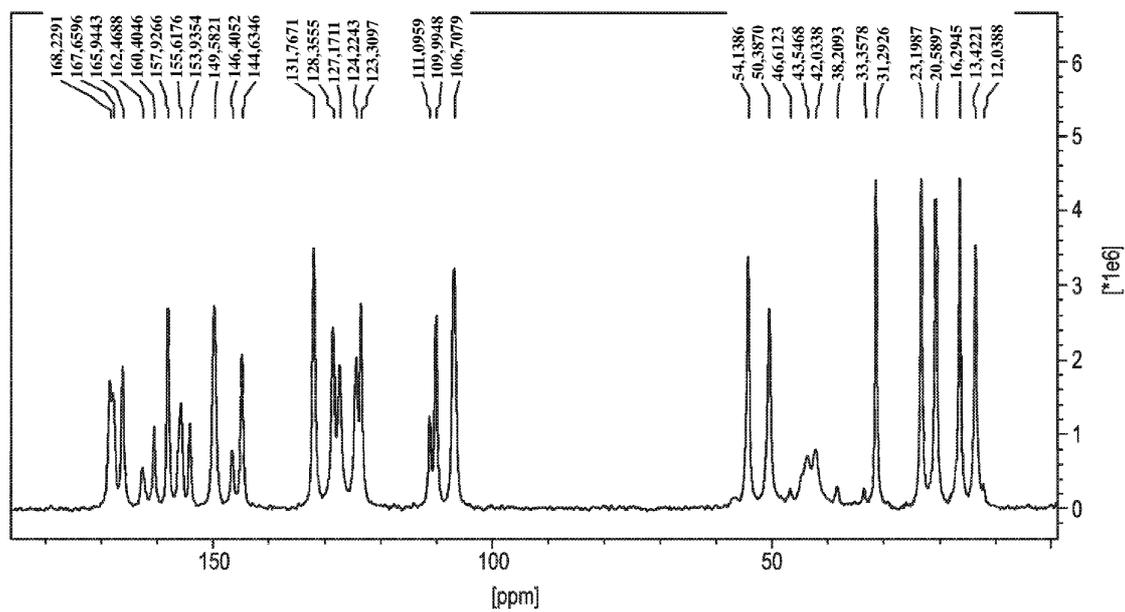
Фиг. 5



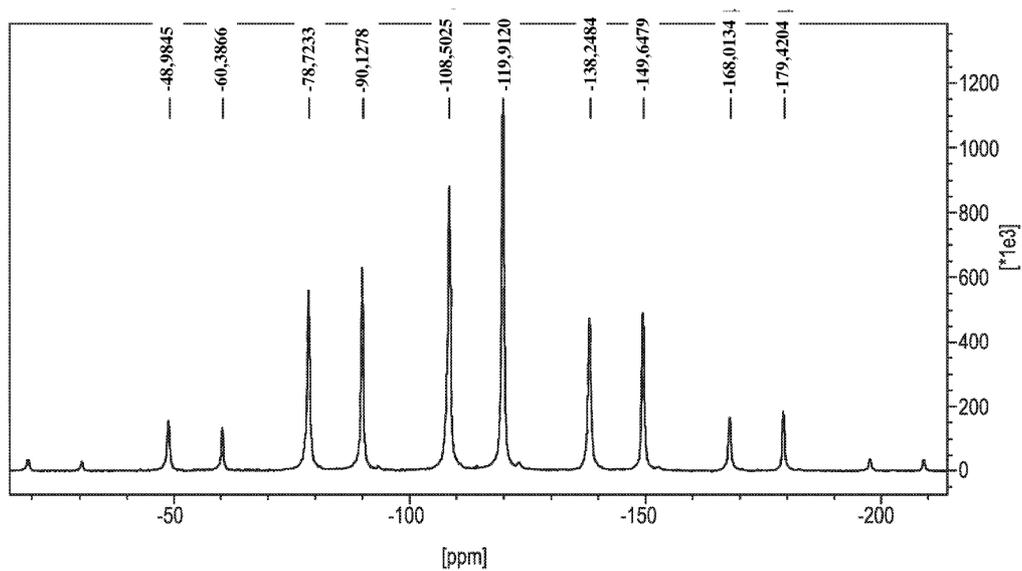
Фиг. 6



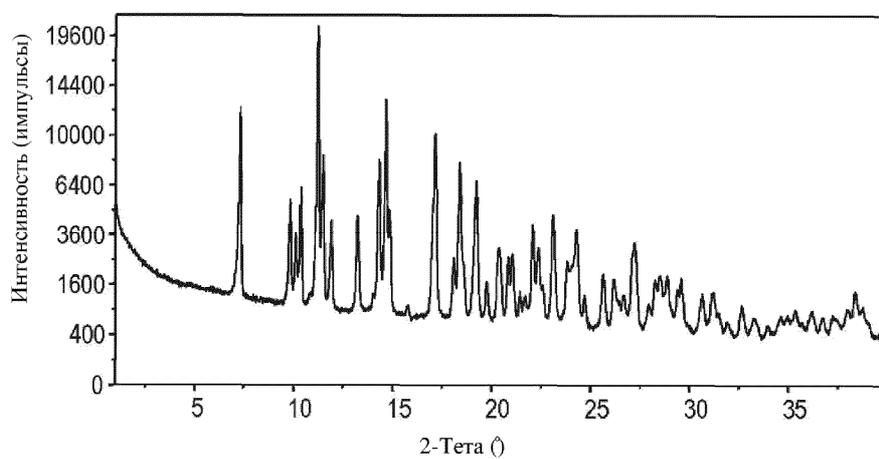
Фиг. 7



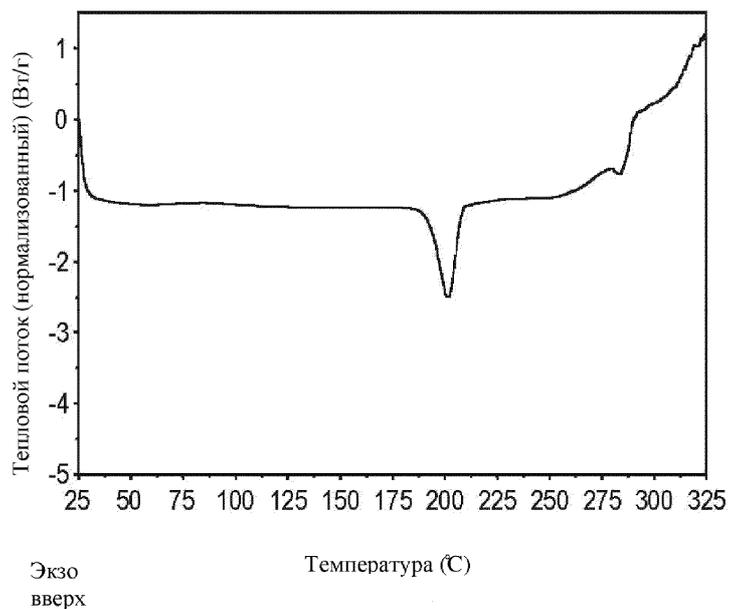
Фиг. 8



Фиг. 9

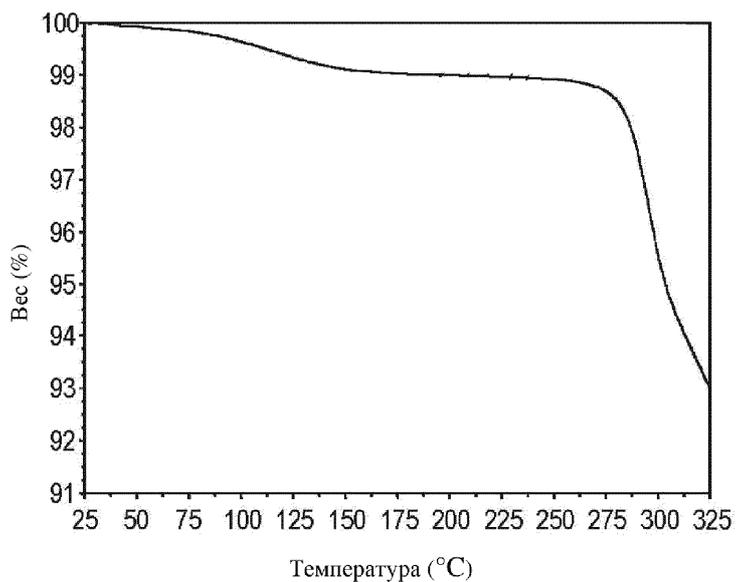


Фиг. 10

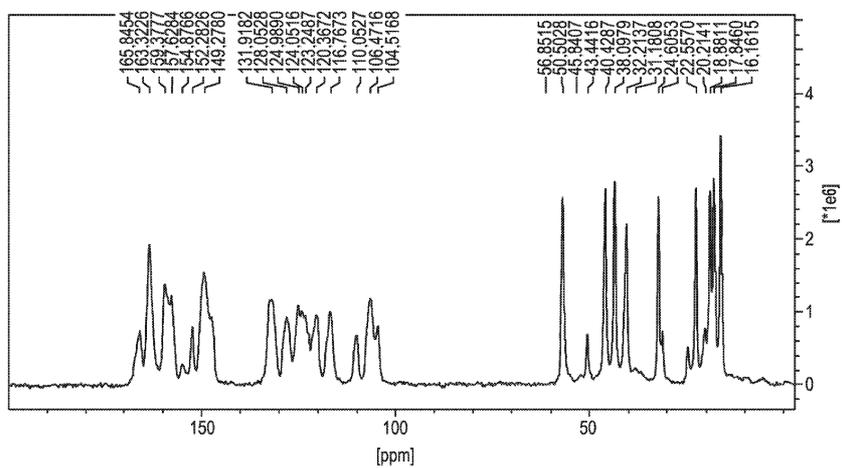


Фиг. 11

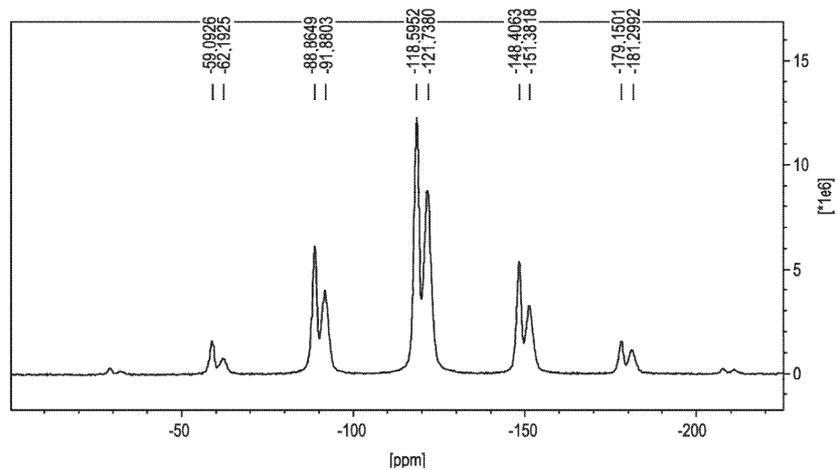
047965



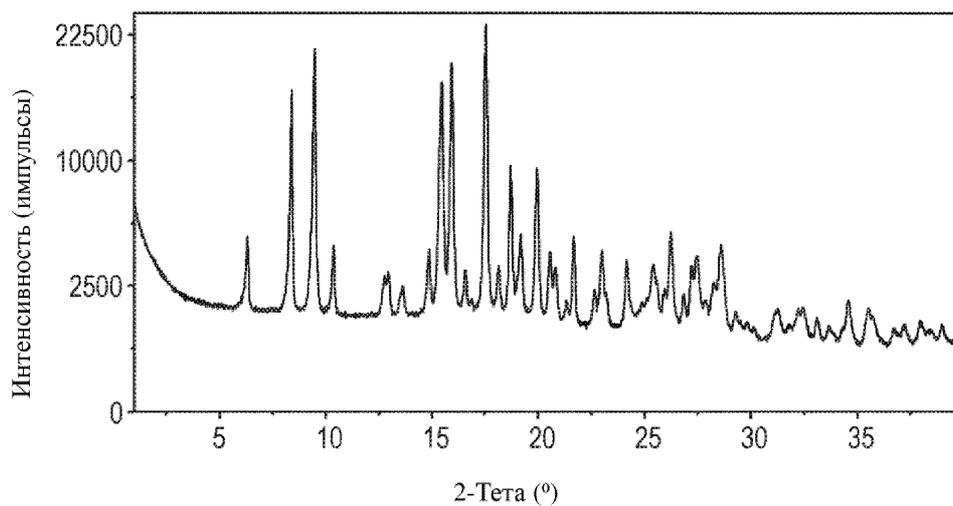
Фиг. 12



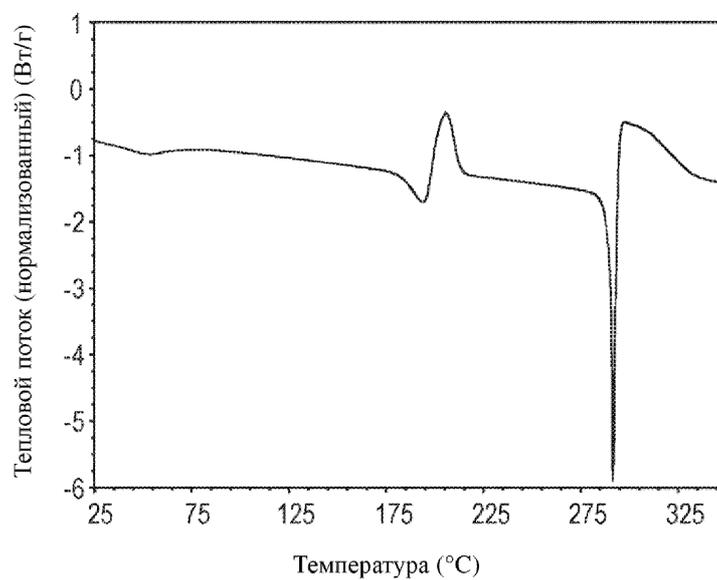
Фиг. 13



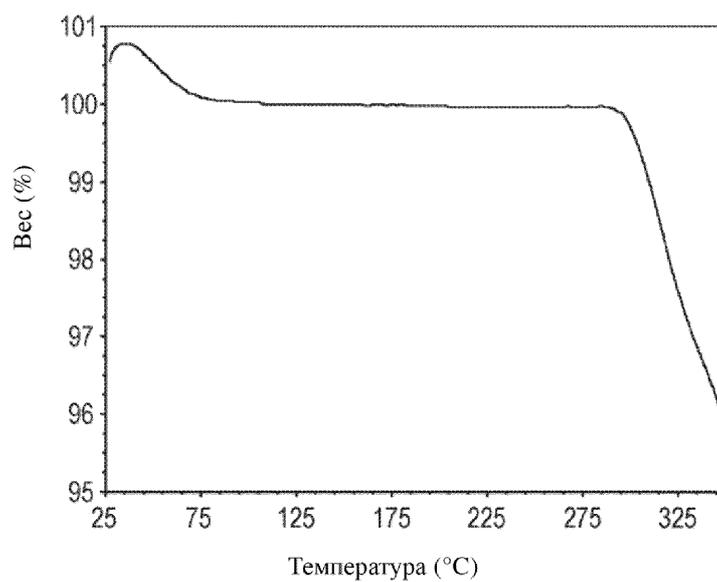
Фиг. 14



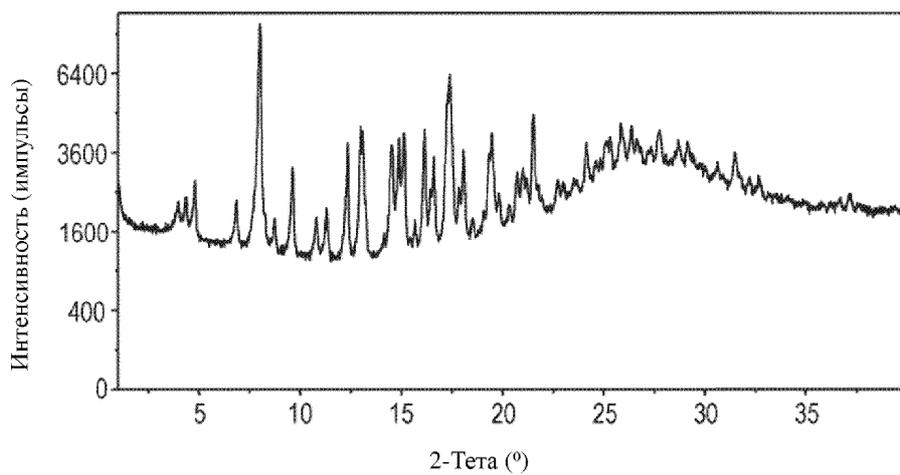
Фиг. 15



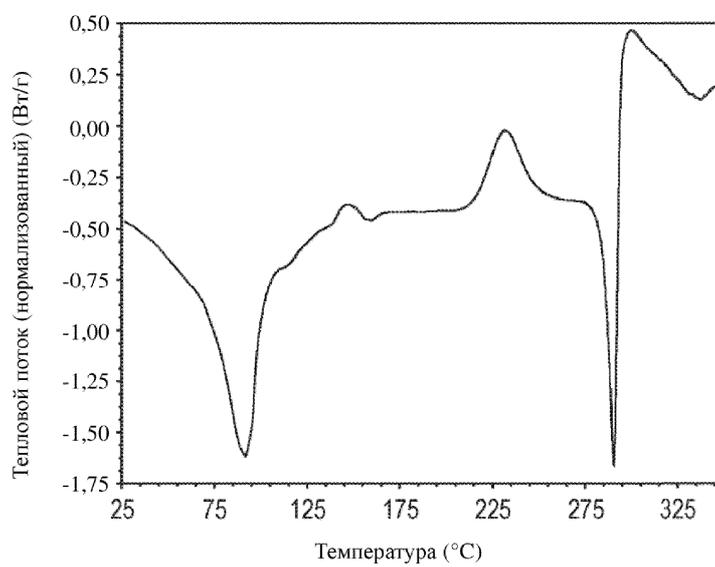
Фиг. 16



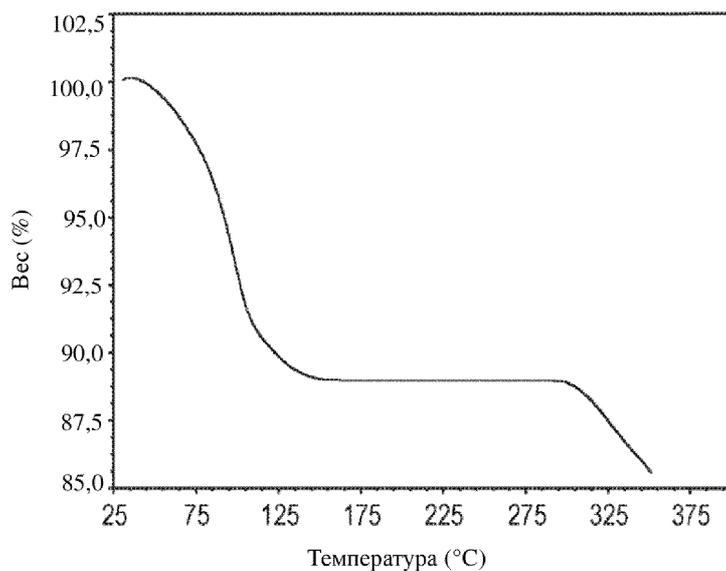
Фиг. 17



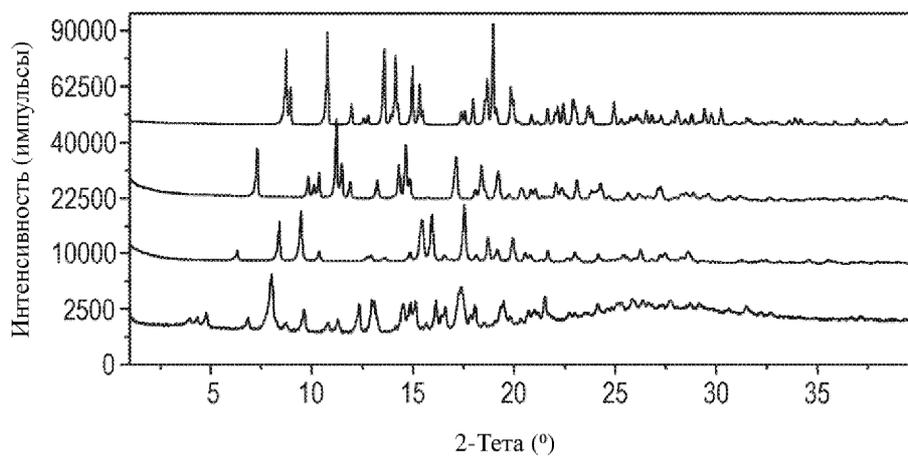
Фиг. 18



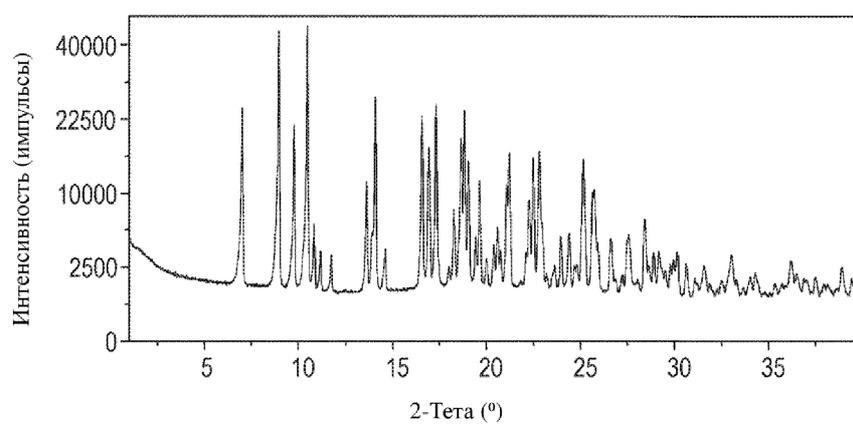
Фиг. 19



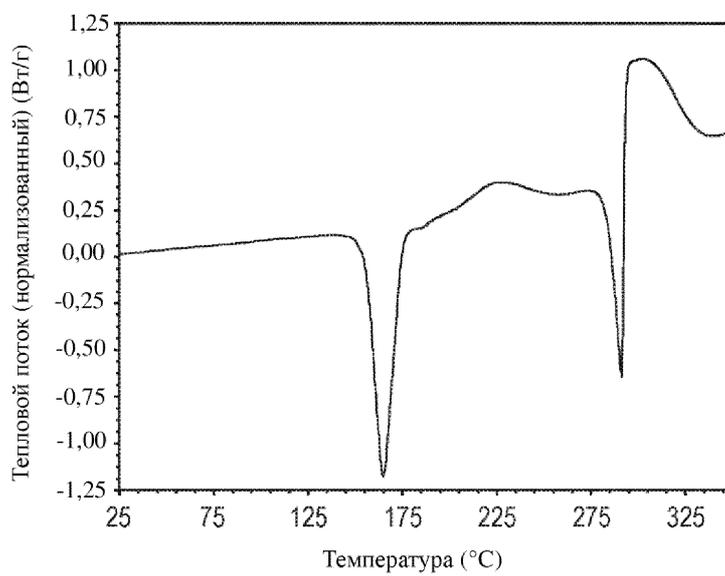
Фиг. 20



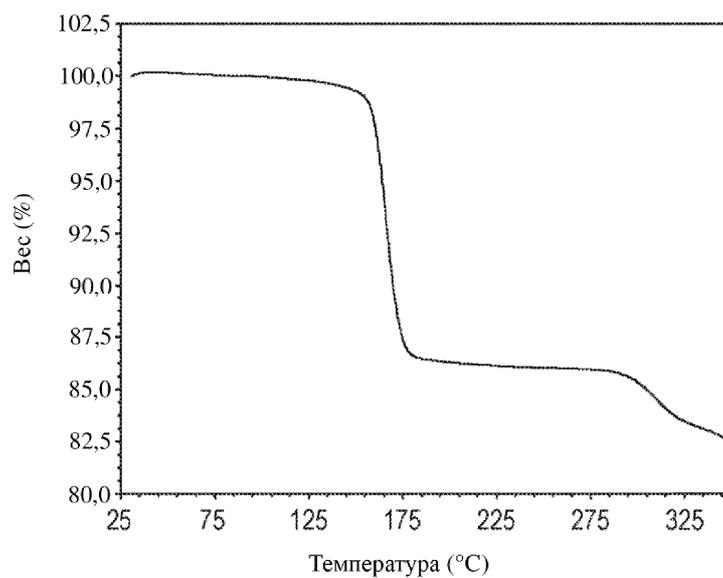
Фиг. 21



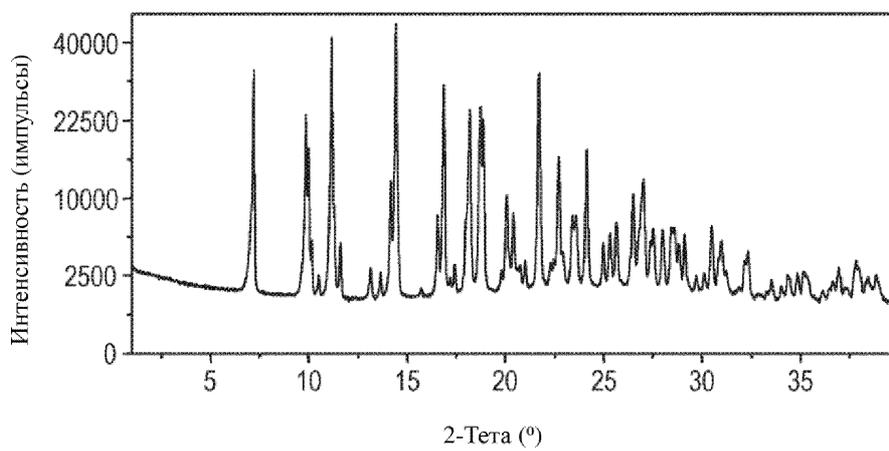
Фиг. 22



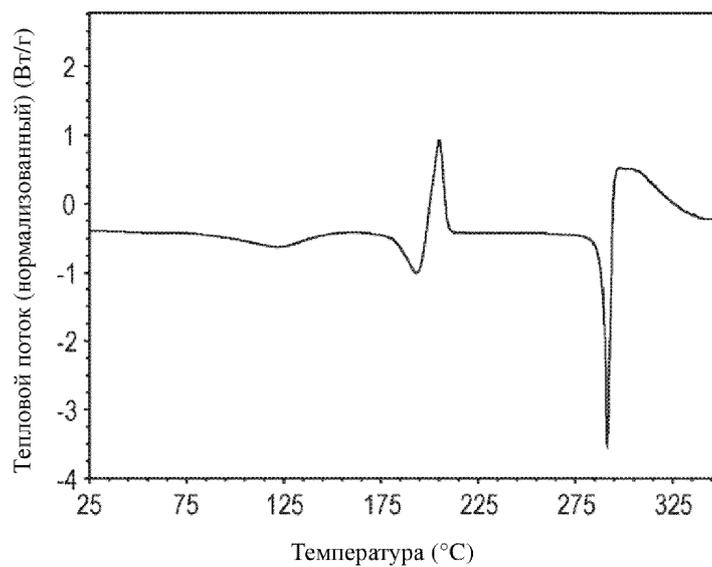
Фиг. 23



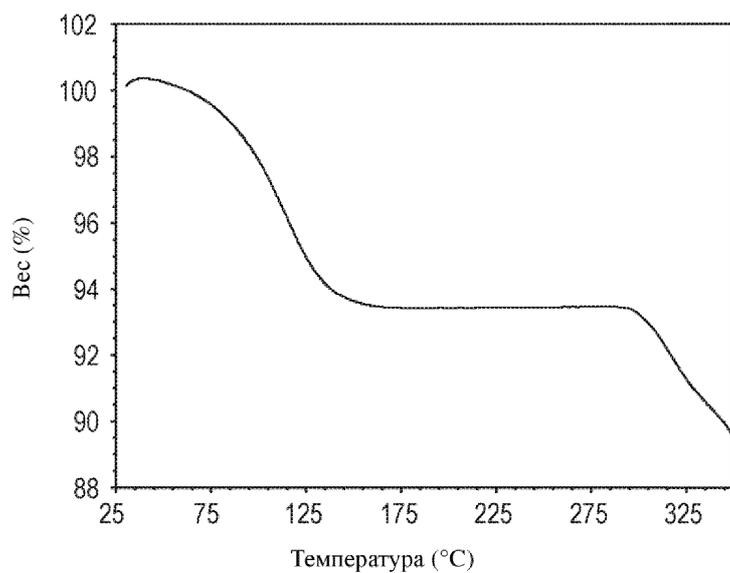
Фиг. 24



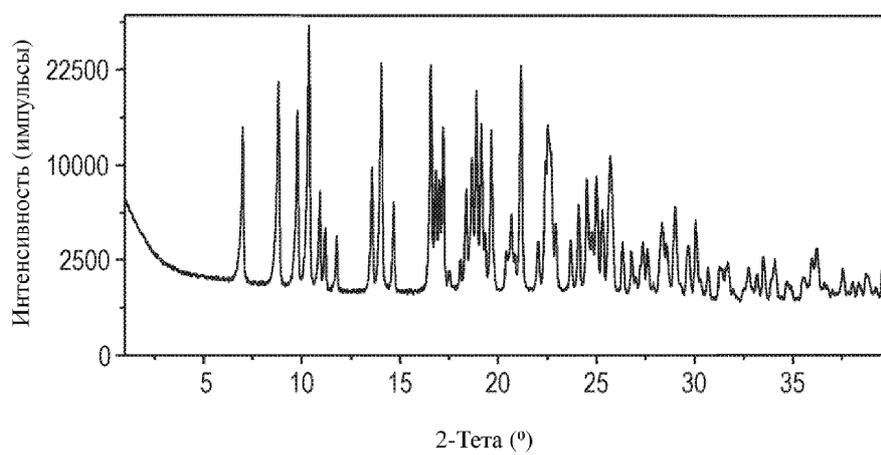
Фиг. 25



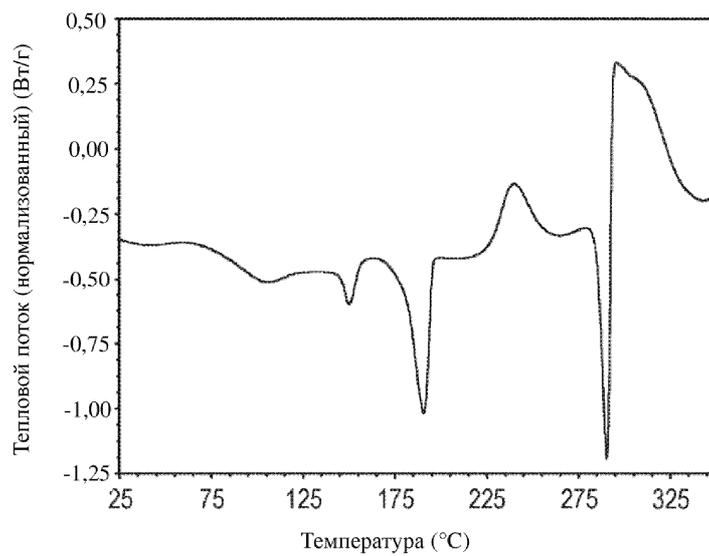
Фиг. 26



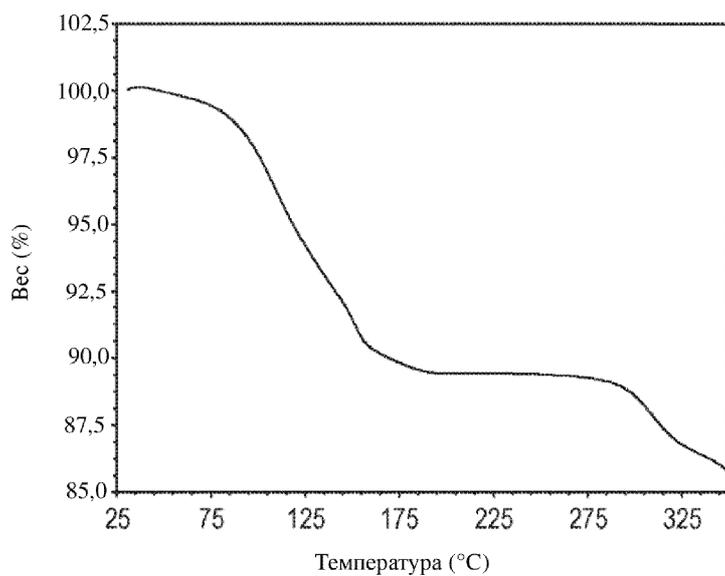
Фиг. 27



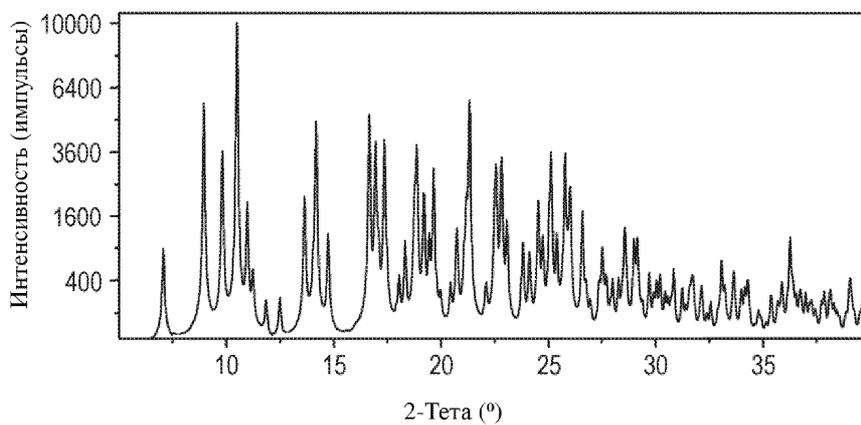
Фиг. 28



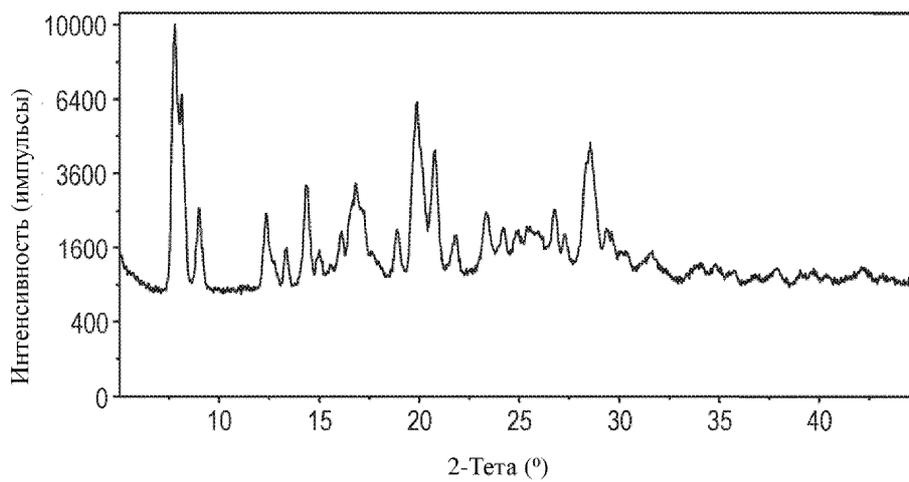
Фиг. 29



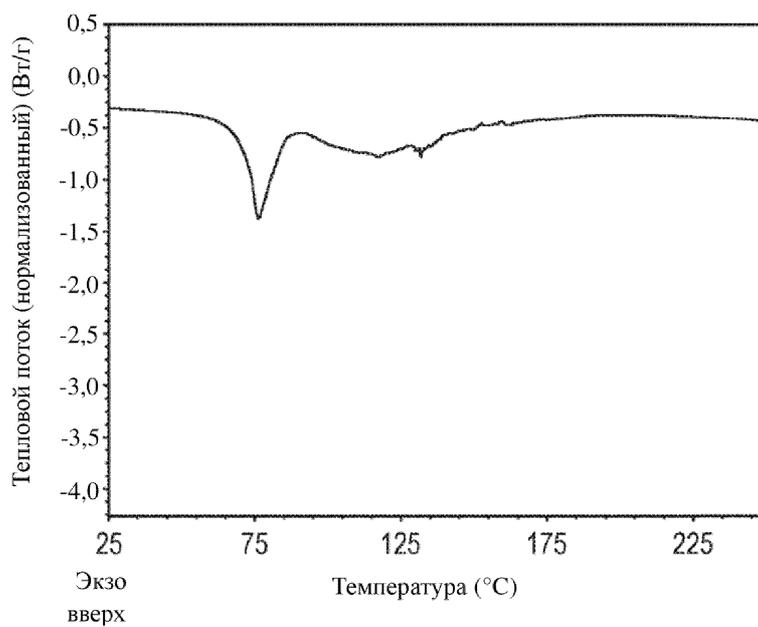
Фиг. 30



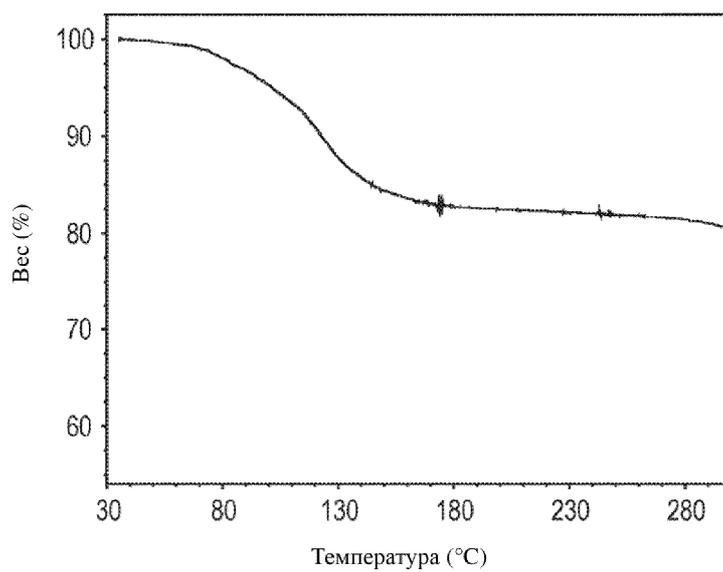
Фиг. 31



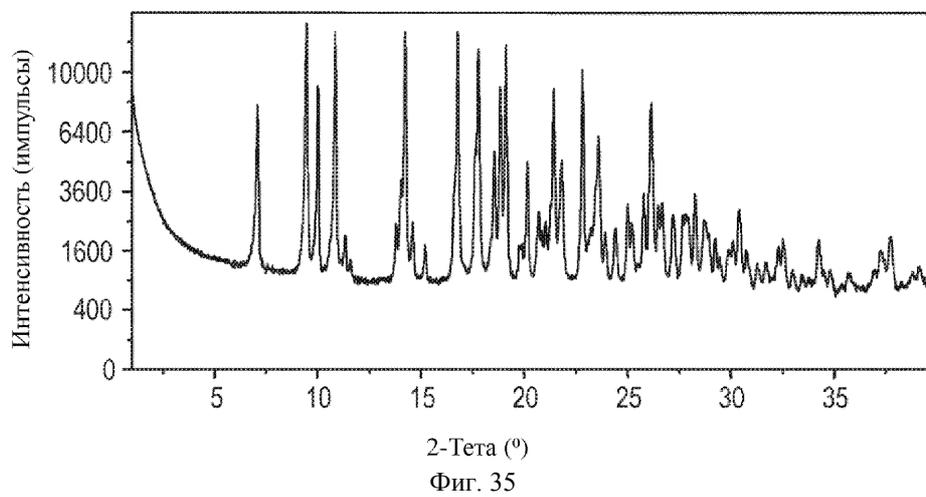
Фиг. 32



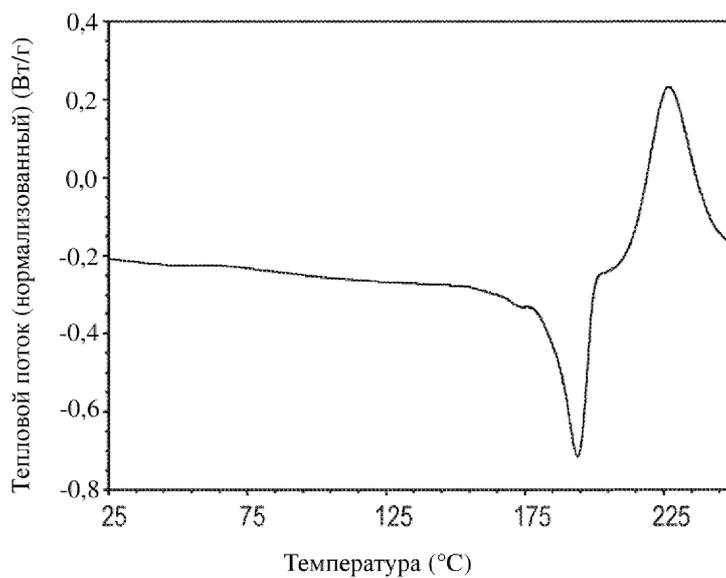
Фиг. 33



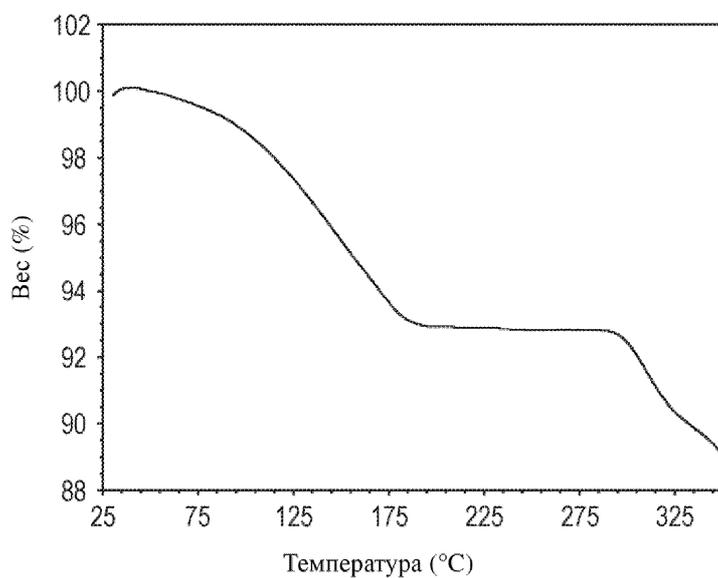
Фиг. 34



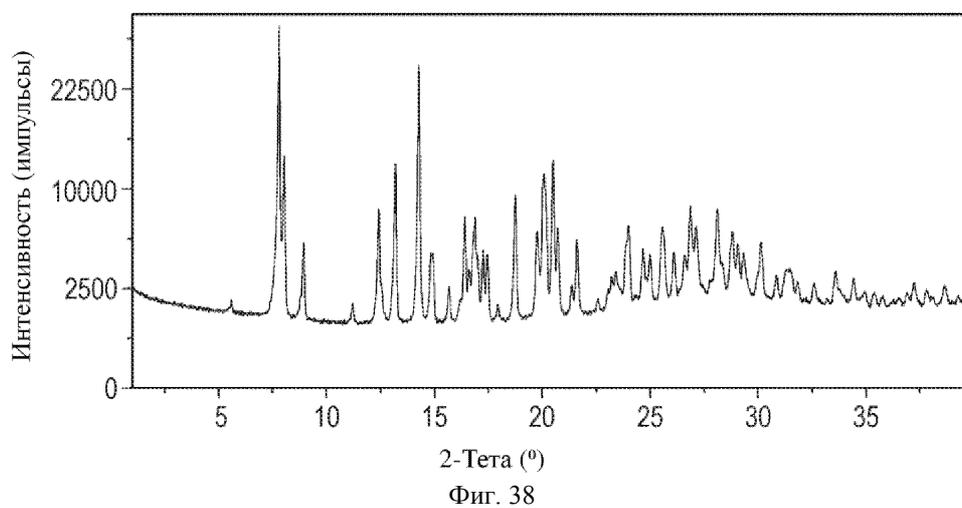
Фиг. 35



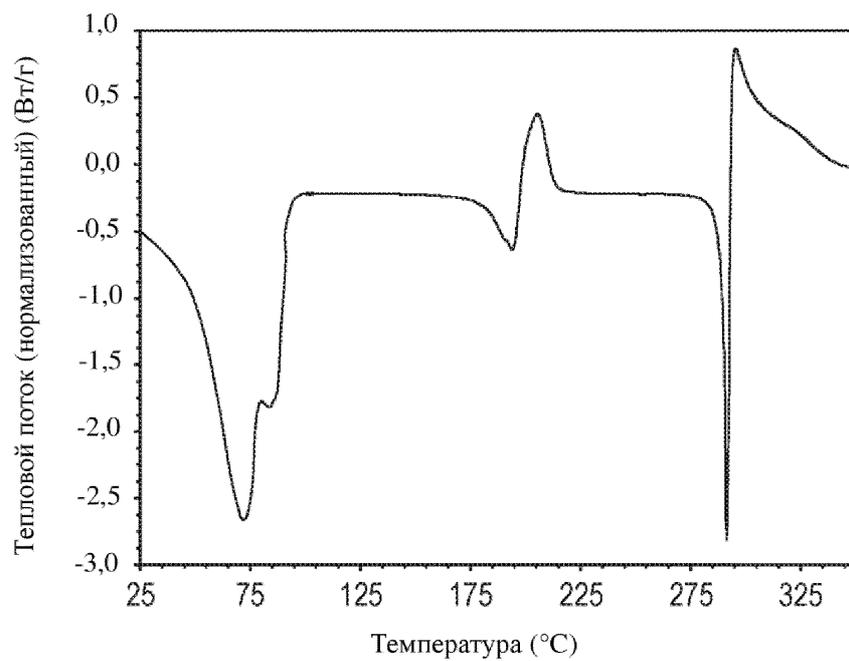
Фиг. 36



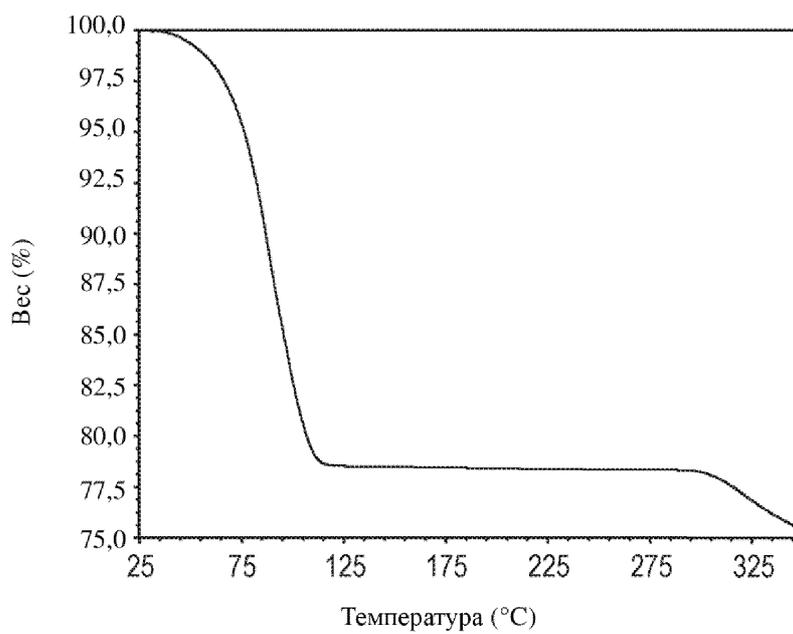
Фиг. 37



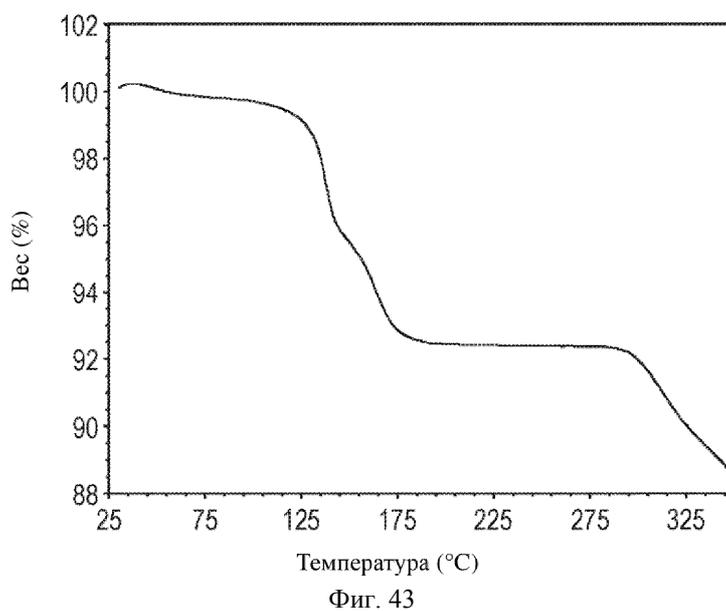
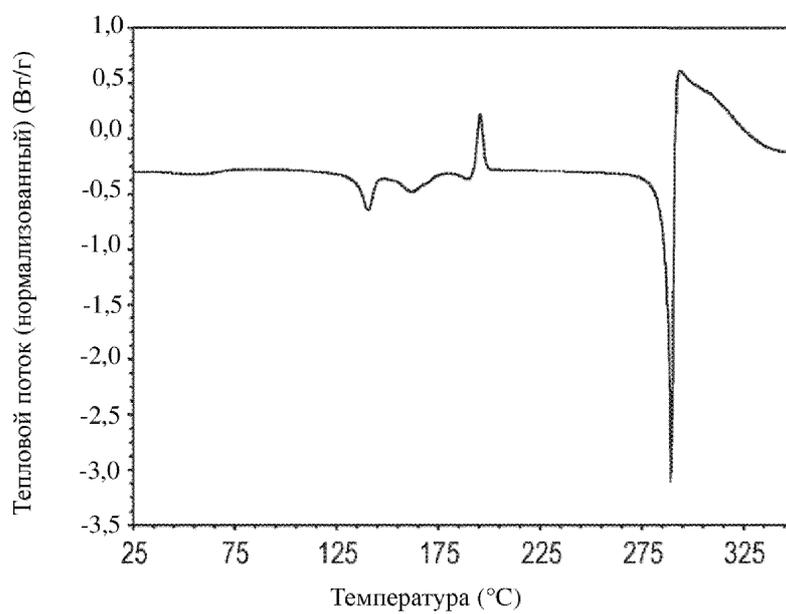
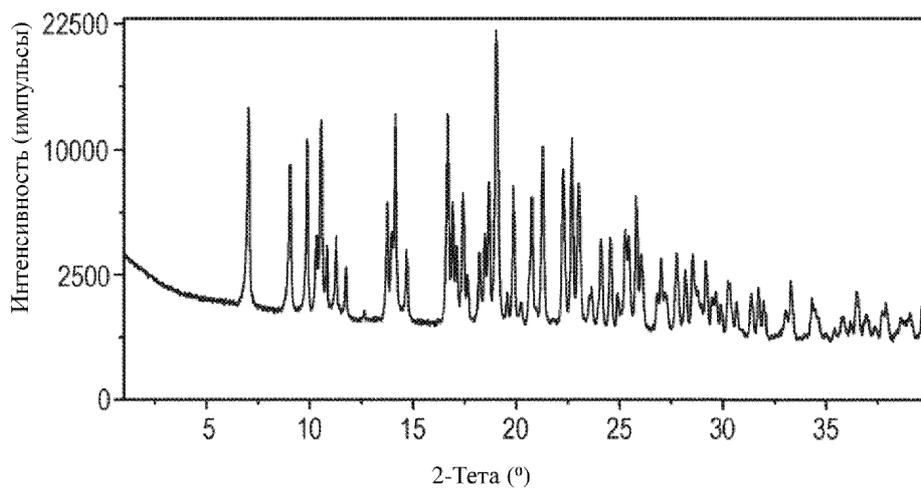
Фиг. 38

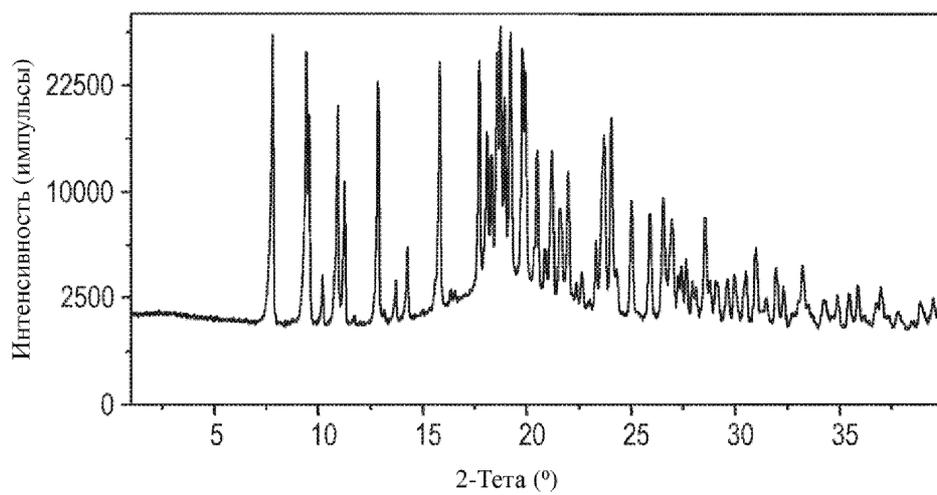


Фиг. 39

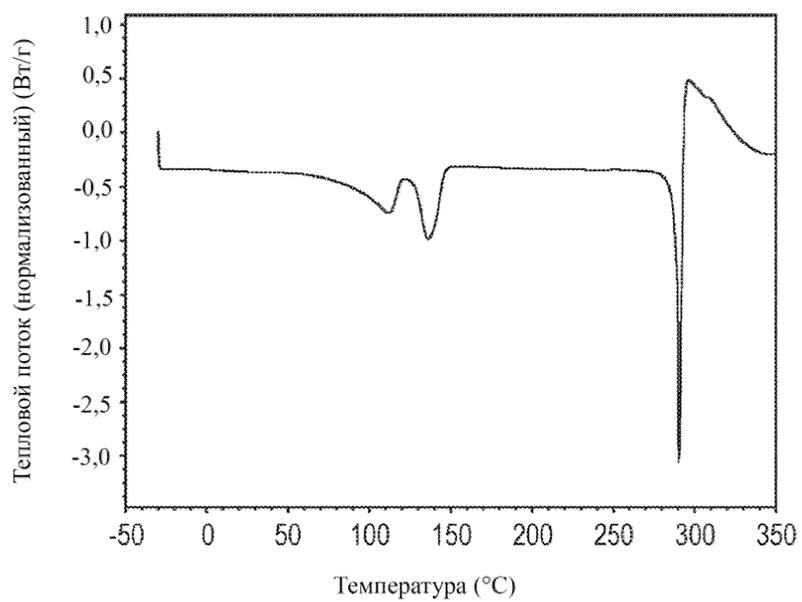


Фиг. 40

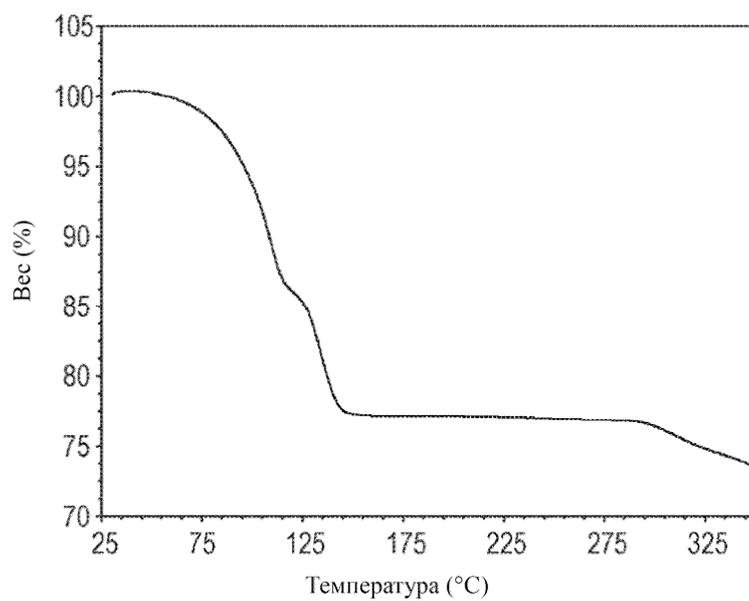




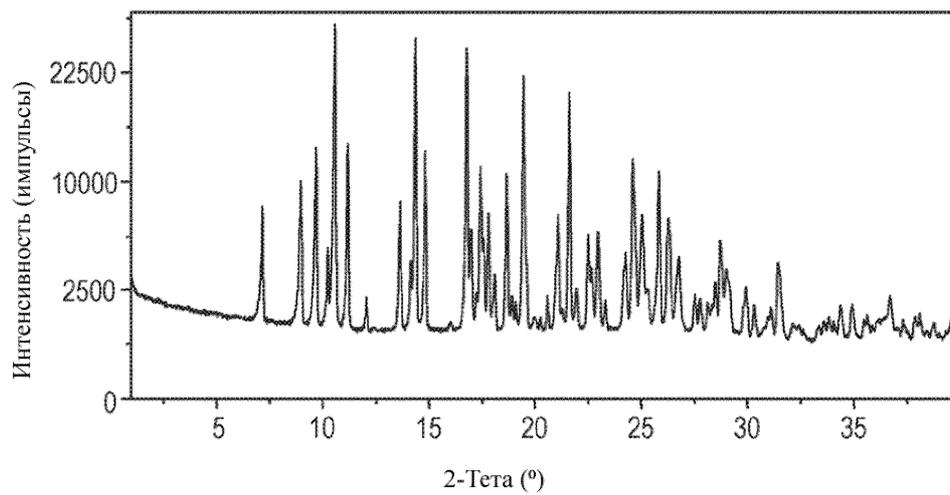
Фиг. 44



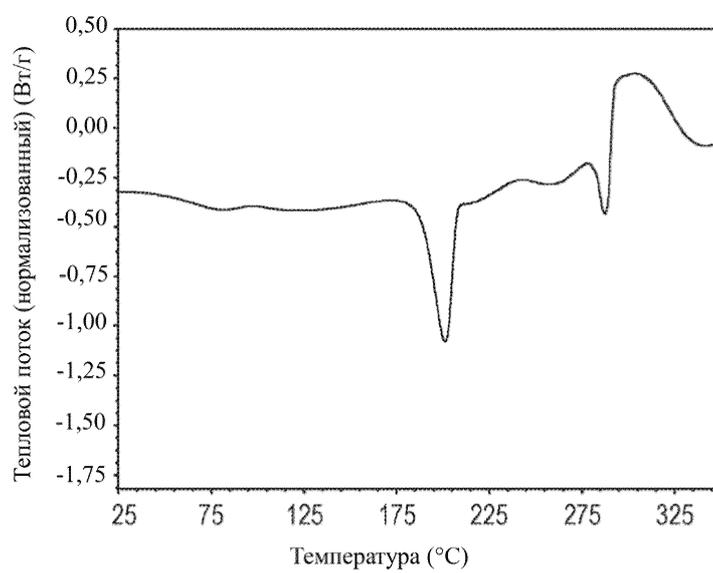
Фиг. 45



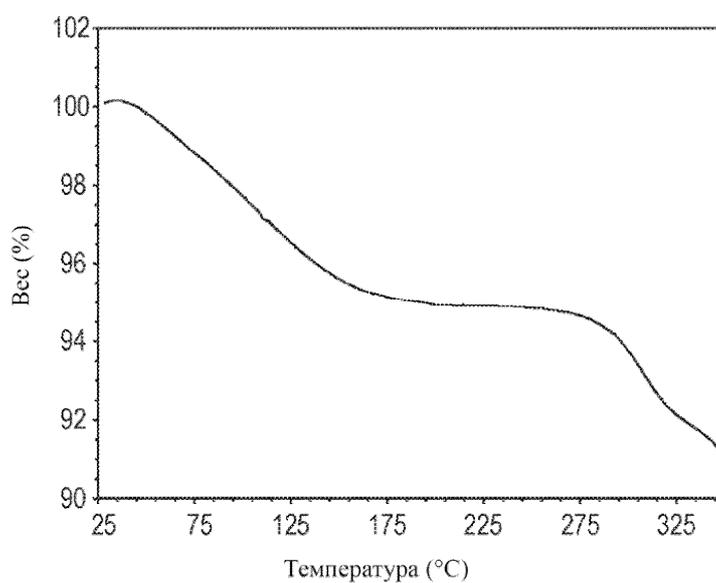
Фиг. 46



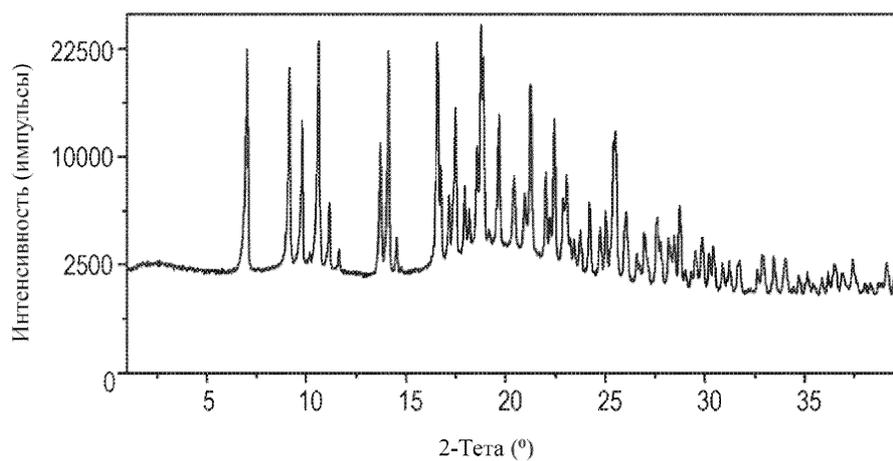
Фиг. 47



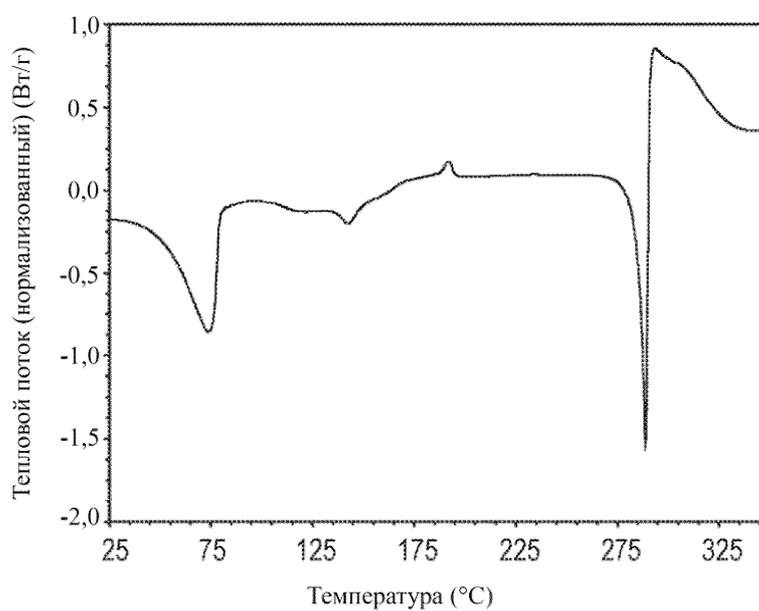
Фиг. 48



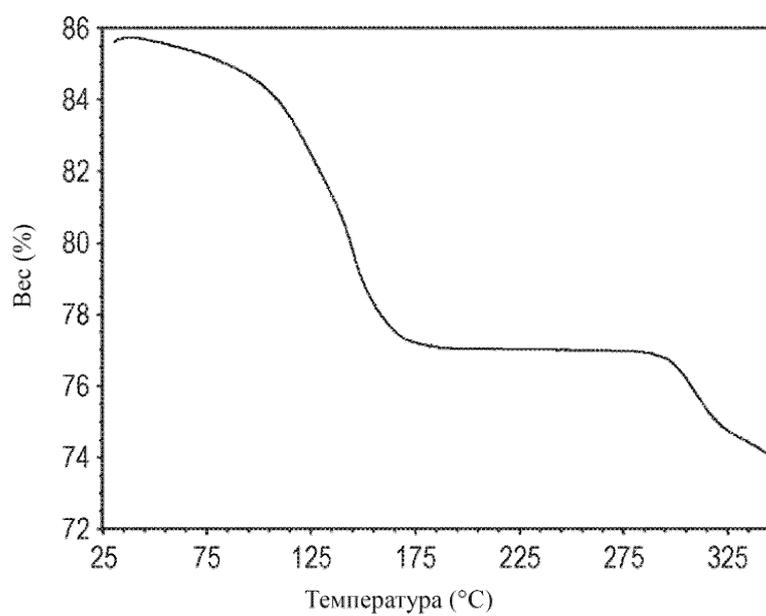
Фиг. 49



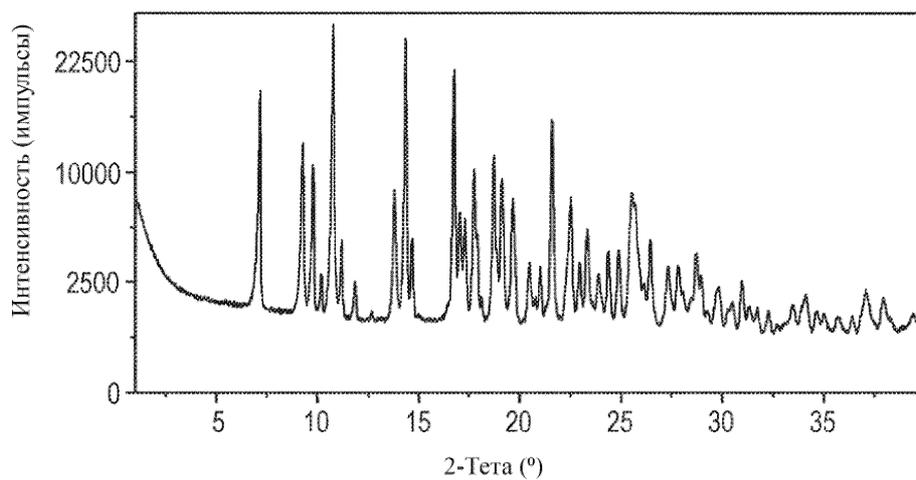
Фиг. 50



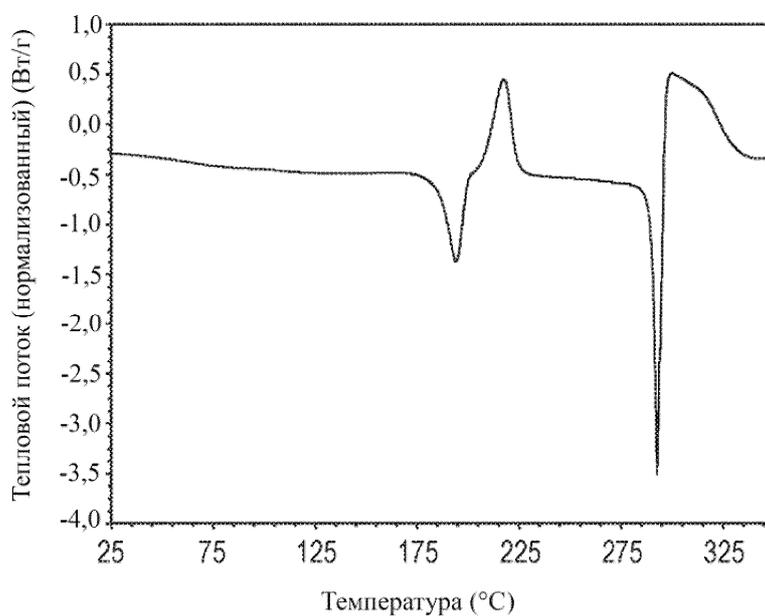
Фиг. 51



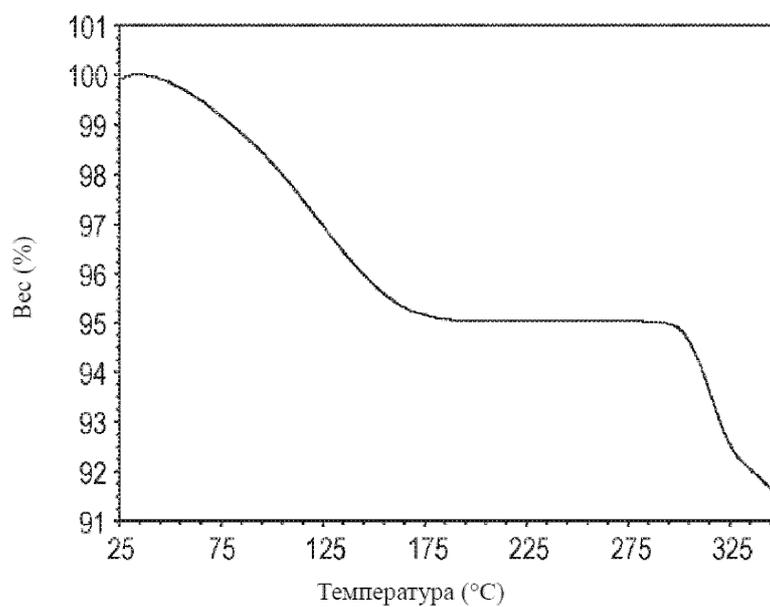
Фиг. 52



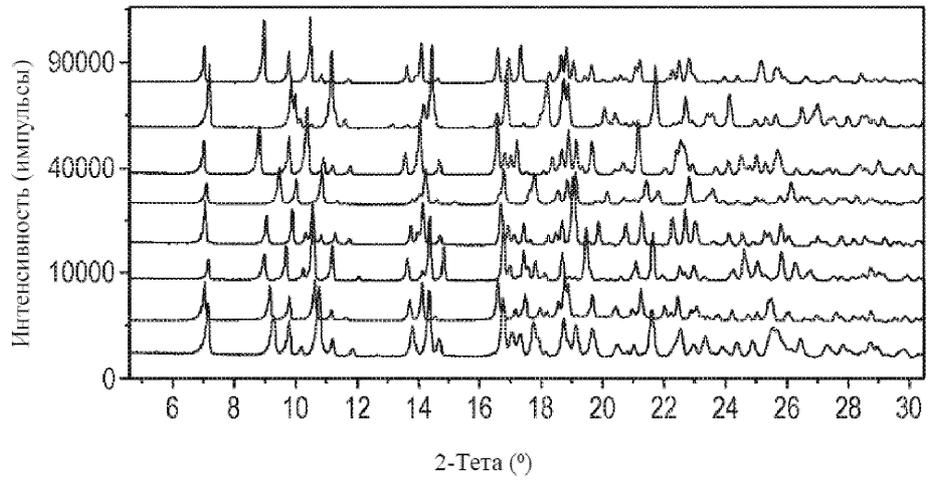
Фиг. 53



Фиг. 54



Фиг. 55



Фиг. 56

