

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393526 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.13(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 471/12 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.06.09

## (54) СОЛЕВАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ПИРАЗОЛСОДЕРЖАЩЕГО ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110642255.8; 202110655580.8

(72) Изобретатель:  
Дун Хуа, Го Линьсун (CN)

(32) 2021.06.09; 2021.06.11

(33) CN

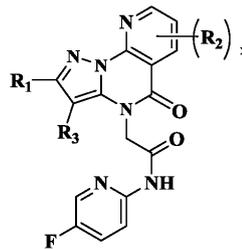
(74) Представитель:  
Хмара М.В. (RU)

(86) PCT/CN2022/097828

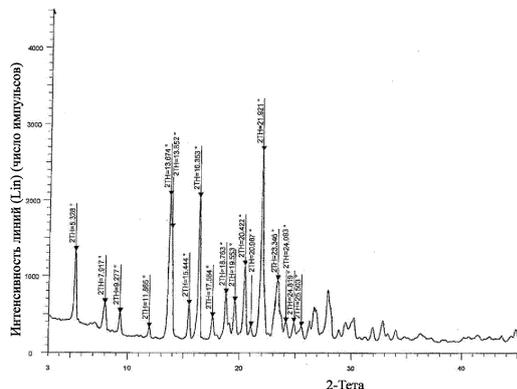
(87) WO 2022/258007 2022.12.15

(71) Заявитель:  
ШАНХАЙ ХАНСОХ БИОМЕДИКАЛ  
КО., ЛТД.; ЦЗЯНСУ ХАНСОХ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,  
ЛТД. (CN)

(57) Предложены кислая соль и кристаллическая форма пиразолсодержащего полициклического производного, представленного формулой (I-a), и способ их получения, фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы, и промежуточное соединение для получения данного производного. В частности, настоящее изобретение относится к применению соли и кристаллической формы соединения, представленного общей формулой (I-a), в качестве ингибитора пуринорецептора P2X3 для получения лекарственного средства для лечения нейрогенных заболеваний.



(I-a)



A1

202393526

202393526

A1

## СОЛЕВАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ПИРАЗОЛСОДЕРЖАЩЕГО ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

### 5 ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение принадлежит области биомедицины и, в частности, относится к соли пиразолсодержащего полициклического производного, ее кристаллической форме, способу их получения и их применению.

### 10 ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рецепторы P2X, также известные как пуринорецепторы P2X, относятся к семейству катион-проницаемых АТФ-лиганд-зависимых ионных каналов, которые могут связываться с внеклеточным АТФ. Рецепторы P2X состоят из семи субъединиц и существуют в форме гомотримеров или гетеротримеров. Рецепторы P2X экспрессируются главным образом на нервных окончаниях (пресинаптических и постсинаптических) нервной системы и регулируют синаптическую передачу. Рецептор P2X3 является членом P2X-семейства и представляет собой ключевой сенсорный рецептор, участвующий в восприятии стимулов верхних дыхательных путей и запуске кашлевого рефлекса. Считается, что рецептор P2X3 играет ключевую роль в сенсibilизации специальных чувствительных нервов, вовлечен в возникновение боли и кашля и в восприятие боли при раке кости. Блокирование P2X3 может подавлять передачу сигнала при кашле.

Кашель представляет собой защитный рефлекс нервной системы организма, позволяющий очистить дыхательную систему от выделений и вредных факторов. Однако частый и сильный кашель будет оказывать серьезное влияние на трудовую деятельность, жизнедеятельность и социальную активность пациента. Кашель подразделяют на острый, подострый и хронический кашель. Хронический кашель, по определению, представляет собой процесс откашливания продолжительностью более 8 недель, при этом кашель является основным или единственным симптомом, и при визуализирующем обследовании органов грудной клетки отсутствуют явные признаки поражения легких. Хронический кашель долгое время считался следствием различных заболеваний, таких как астма/эозинофильный бронхит, ринит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Однако последние данные показывают, что хронический кашель является клиническим симптомом неврозизма с уникальными присущими ему

патофизиологическими признаками. Хронический кашель или идиопатический кашель неустановленной этиологии проявляется главным образом хроническим раздражающим сухим кашлем. При этом наблюдается чувствительность к внешним раздражителям и обычно наблюдается высокая чувствительность кашлевых рецепторов. Кашлевая гиперчувствительность является его физиологическим и патологическим механизмом. Связанные с кашлем нарушения афферентных нервов могут быть причиной плохо поддающегося лечению или хронического кашля неустановленной этиологии. Хронический кашель может вызывать осложнения в сердечно-сосудистой, пищеварительной, неврологической, мочевыделительной, опорно-двигательной системах, такие как недержание мочи, обмороки, бессонница, тревога и так далее.

С учетом патофизиологии синдрома кашлевой гиперчувствительности лечение должно быть направлено на снижение чувствительности кашлевых рецепторов. Возможности современных методов лечения ограничены, в том числе фармакологического и нефармакологического подходов. Результаты клинических исследований показали эффективность нейромодулирующего лекарственного средства габапентина. Также можно применять и другие лекарственные средства, такие как amitriptilin, баклофен, карбамазепин и прегабалин. Сильный кашель можно лечить соответствующими противокашлевыми средствами. Противокашлевые средства в основном подразделяют на противокашлевые средства центрального действия и противокашлевые средства периферического действия. Противокашлевые средства центрального действия подразделяют на вызывающие зависимость противокашлевые средства (морфинановые алкалоиды и их производные) и не вызывающие зависимости противокашлевые средства (синтетические декстрометорфан и пентоверин). Вызывающие зависимость противокашлевые средства имеют побочные эффекты, такие как привыкание и потеря чувствительности. Не вызывающие зависимости противокашлевые средства находят широкое применение в клинической практике. Противокашлевые средства периферического действия, также известные как действующие на нервные окончания противокашлевые средства, действуют путем ингибирования определенного звена рефлекторной дуги кашлевого рефлекса и включают местные анестетики (наротин, бензонатат) и средства защиты слизистой оболочки (бенпроперин и могуистеин).

В настоящее время на рынке нет никаких одобренных к применению низкомолекулярных лекарственных средств-антагонистов рецептора P2X3.

Лекарственные средства-антагонисты рецептора P2X<sub>3</sub>, проходящие в настоящее время клиническую стадию исследований, включают средство MK-7264, разрабатываемое Merck & Co. Его используют для лечения таких заболеваний, как хронический кашель, боль и легочный фиброз. Оно характеризуется низкой селективностью в отношении P2X<sub>3</sub>/P2X<sub>2/3</sub> и хорошей безопасностью, но имеет побочные эффекты, такие как утрата вкусовых ощущений. В настоящее время началась III фаза клинического исследования по показанию хронический кашель. Средство BLU5937, разрабатываемое Bellus Health, обладает высокой селективностью, и в ходе I фазы клинических испытаний не выявлено никаких побочных эффектов, например, связанных с вкусовыми ощущениями побочных эффектов. Компания Bellus Health 6 июля 2020 г. объявила основные результаты 2 фазы испытания RELIEF для BLU-5937 у пациентов с плохо поддающимся лечению хроническим кашлем: на II фазе клинического исследования в испытании RELIEF не удалось достичь статистической значимости в отношении основного конечного показателя плацебо-скорректированного снижения частоты случаев кашля в случае применения любой дозы. Помимо этого, в настоящее время средства BAY-1817080 и BAY-1902607, разрабатываемые Bayer, и средство S-600918, разрабатываемое Shionogi, проходят фазу I/II клинических исследований по показанию хронический кашель. Таким образом, существует острая необходимость в разработке безопасных, не вызывающих привыкания, ненаркотических и высокоселективных лекарственных средств на основе ингибитора рецептора P2X<sub>3</sub> для лечения такого заболевания, как хронический кашель, для удовлетворения огромного рыночного спроса.

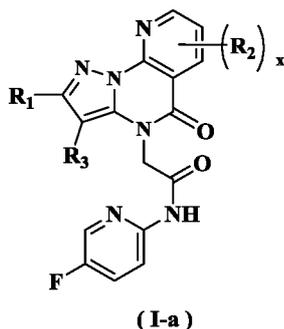
В патентной заявке (номер заявки: PCT/CN2020/134264) от Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co. Ltd. раскрываются структуры ряда ингибиторов на основе пиразолсодержащих полициклических производных. В ходе последующих исследований и разработок, чтобы облегчить обращение с продуктом, его фильтрование, сушку, хранение и придание продукту долговременной стабильности и высокой биодоступности, согласно настоящему изобретению проведено всестороннее исследование солей и кристаллических форм вышеупомянутого вещества для получения наиболее подходящей кристаллической формы. Помимо этого, исходные вещества для получения пиразолсодержащего полициклического производного являются дорогостоящими, а условия реакции жесткими, и они не подходят для крупномасштабного

промышленного производства. В настоящем изобретении разработан способ получения, подходящий для промышленного производства.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Все содержание патентной заявки PCT/CN2020/134264 включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

Цель настоящего изобретения заключается в разработке кислой соли соединения формулы (I-a) или его стереоизомера,



10 где:

$R_1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила и 5-14-членного гетероарила, при этом амино,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, дейтерированный  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из

15 атома дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила, циано-замещенного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила;

25  $R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано,  $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, при этом амино,  $C_{1-6}$ алкил,

дейтерированный C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C<sub>6-10</sub>арил и 5-10-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, карбокси, оксо, тиоксо, C<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила;

R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-14</sub>арила и 5-14-членного гетероарила, при этом amino, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, дейтерированный C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-12</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C<sub>6-14</sub>арил и 5-14-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкоксиа, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, циано-замещенного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила и 5-12-членного гетероарила;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-14</sub>арила и 5-14-членного гетероарила; и

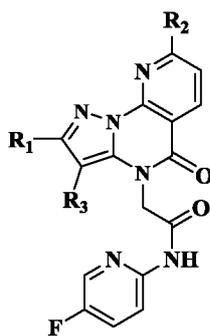
x равно целому числу от 0 до 3, предпочтительно 0, 1 или 2, более предпочтительно 0 или 1;

n равно целому числу от 0 до 3, предпочтительно 0, 1 или 2, более предпочтительно 0 или 1;

кислота в кислой соли представляет собой неорганическую кислоту или органическую кислоту; предпочтительно, неорганическая кислота выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, бромистоводородной кислоты, фтористоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты и фосфорной кислоты; органическая кислота выбрана из группы,

состоящей из 2,5-дигидроксibenзойной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, уксусной кислоты, этансульфоновой кислоты, дихлоруксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, ацетогидроксамовой кислоты, адипиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминобензойной кислоты, каприновой кислоты, капроновой кислоты, каприловой кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, циклогексансульфаминовой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аспарагиновой кислоты, камфарной кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, эриторбиновой кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, пироглутаминовой кислоты, винной кислоты, додецилсерной кислоты, дибензоилвинной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактоновой кислоты, гентизиновой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, изетионовой кислоты, лактобионовой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, лауриновой кислоты, камфарной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, тиоциановой кислоты, ундеценовой кислоты, трифторуксусной кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *п*-толуолсульфоновой кислоты и L-яблочной кислоты; и предпочтительно выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, изетионовой кислоты, щавелевой кислоты и бромистоводородной кислоты.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения соединение формулы (I-a) дополнительно представляет собой соединение, показанное формулой (II-a):



(II-a)

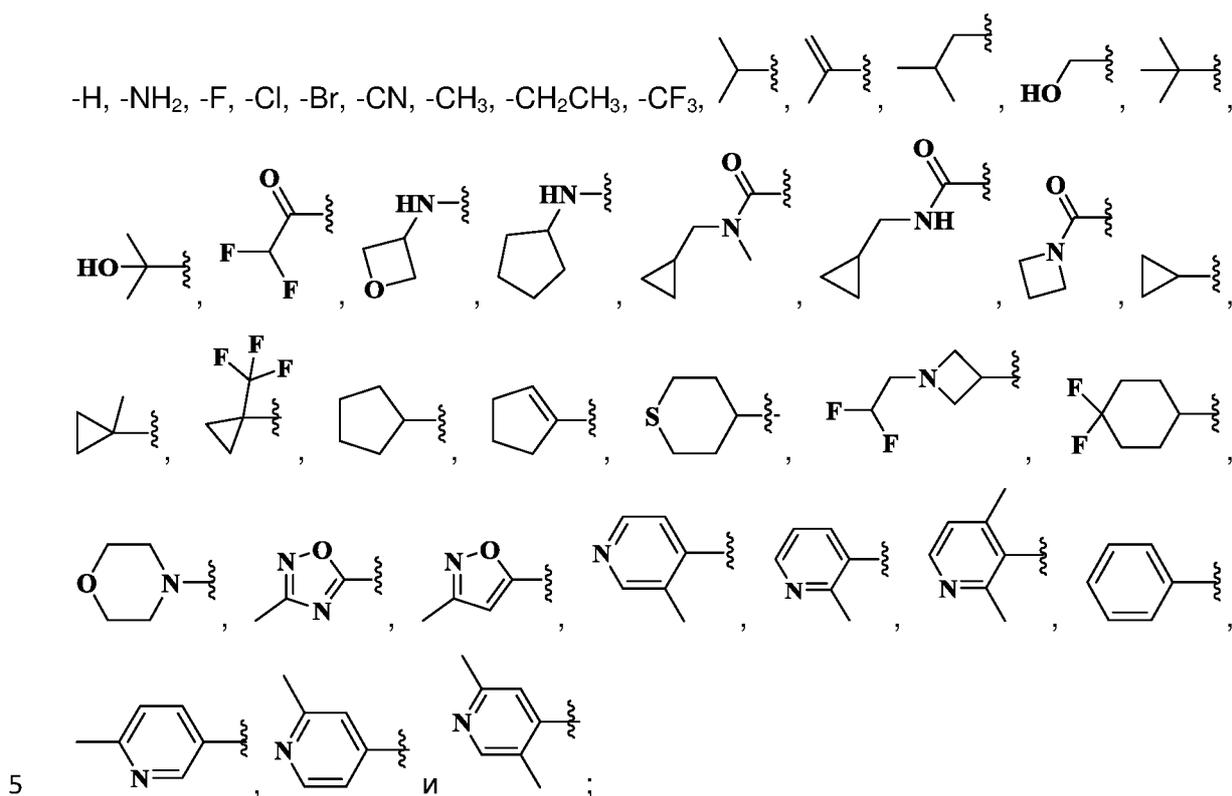
В предпочтительном воплощении настоящего изобретения  $R_1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-8-членного гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, дейтерированный  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-8-членный гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил и 5-10-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро, оксо,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила, циано-замещенного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила;

$R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано,  $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил и 5-10-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, карбокси, оксо, тиоксо,  $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила;

предпочтительно,  $R_1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, amino, циано,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-8-членного гетероциклила, содержащего 1-3 атома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 атома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, содержащий 1-3 атома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы,  $C_{6-10}$ арил и 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, нитро, оксо,  $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила, циано-замещенного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила;

$R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, циано,  $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 атома, выбранных из группы, состоящей из N и O, при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 атома, выбранных из группы, состоящей из N и O, каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, нитро, оксо,  $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила, циано-замещенного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила;

более предпочтительно,  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:



5

R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидрокси, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила и

10 5-10-членного гетероарила; и предпочтительно выбран из группы, состоящей из атома водорода, амино, циано, фтора, хлора, брома, метила, изопропила, трифторметила, метокси, циклопропила и морфолинила;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила,

15 дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила; и предпочтительно выбран из группы, состоящей из атома водорода и циано.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения кислота в кислой

20 соли выбрана из группы, состоящей из изетионовой кислоты, соляной кислоты, серной кислоты, 1,5-нафталин-дисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, бромистоводородной кислоты, этансульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, бензолсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, адипиновой кислоты, соляной кислоты, лимонной кислоты, малоновой кислоты,

L-яблочной кислоты, палмовой кислоты, *l*-толуолсульфоновой кислоты и фумаровой кислоты; и предпочтительно выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты, бромистоводородной кислоты и этансульфоновой кислоты.

5 В предпочтительном воплощении настоящего изобретения предложена кислая соль соединения, при этом количество кислоты составляет от 0,2 до 3; предпочтительно 0,2; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 или 3; более предпочтительно 0,5; 1, 2 или 3; и еще более предпочтительно 1.

10 В предпочтительном воплощении настоящего изобретения предложена кислая соль соединения, при этом кислая соль является гидратом или ангидратом; если кислая соль является гидратом, то количество воды составляет от 0,2 до 3; предпочтительно 0,2; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 или 3; и более предпочтительно 0,5; 1, 2 или 3.

15 В предпочтительном воплощении настоящего изобретения предложена кислая соль соединения, при этом кислая соль находится в кристаллической форме;

20 предпочтительно, кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму кислой соли соединения 2-(2-(*трет*-бутил)-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2-(*трет*-бутил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

25 кристаллическую форму кислой соли 2-(2-этил-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2-циклопропил-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

30 кристаллическую форму кислой соли 2-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

35 кристаллическую форму кислой соли N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-(1-метилциклопропил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2-бром-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

5 кристаллическую форму кислой соли 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамида;

10 кристаллическую форму кислой соли 2-(3-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

более предпочтительно кристаллическую форму изетионата, кристаллическую форму сульфата, кристаллическую форму гидрохлорида, кристаллическую форму 1,5-нафталин-дисульфоната, кристаллическую форму метансульфоната, кристаллическую форму этансульфоната, кристаллическую форму гидробромида, кристаллическую форму фосфата, кристаллическую форму бензолсульфоната, кристаллическую форму оксалата, кристаллическую форму малеата, кристаллическую форму адипата, кристаллическую форму гидрохлорида, кристаллическую форму цитрата, кристаллическую форму малоната, кристаллическую форму L-малата, кристаллическую форму памоата, кристаллическую форму *n*-толуолсульфоната или кристаллическую форму фумарата.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения предложены кристаллическая форма А метансульфоната, кристаллическая форма А этансульфоната, кристаллические формы А-В сульфата, кристаллические формы А -В гидрохлорида и кристаллические формы А-С гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма кислой соли данного соединения представляет собой кристаллическую форму А метансульфоната, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $13,7 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,9 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $20,4 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,4 \pm 0,2^\circ$  или дифракционный пик при  $19,6 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $16,4 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,3 \pm 0,2^\circ$ , или

дифракционный пик при  $5,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $7,9\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $11,9\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А метансульфоната содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $13,7\pm 0,2^\circ$ ,  $16,4\pm 0,2^\circ$ ,  $21,9\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $13,9\pm 0,2^\circ$ ,  $20,4\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $11,9\pm 0,2^\circ$ ,  $9,3\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А метансульфоната возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $7,9\pm 0,2^\circ$ ,  $19,6\pm 0,2^\circ$ ,  $17,6\pm 0,2^\circ$ ,  $18,8\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,1\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А метансульфоната содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $7,9\pm 0,2^\circ$ ,  $9,3\pm 0,2^\circ$ ,  $11,9\pm 0,2^\circ$ ,  $13,7\pm 0,2^\circ$ ,  $13,9\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $16,4\pm 0,2^\circ$ ,  $17,6\pm 0,2^\circ$ ,  $18,8\pm 0,2^\circ$ ,  $19,6\pm 0,2^\circ$ ,  $20,4\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$ ,  $21,9\pm 0,2^\circ$ ,  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,1\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, в другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы А метансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, полученные с использованием Cu-K $\alpha$ -излучения и представленные углом  $2\theta$  и значением межплоскостного расстояния  $d$ , показаны в Таблице 1.

Таблица 1

№	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$
1	5,328
2	7,917
3	9,277
4	11,865
5	13,674
6	13,852
7	15,444
8	16,353
9	17,584
10	18,763
11	19,553
12	20,422
13	20,967
14	21,921
15	23,346
16	24,093
17	24,819
18	25,503

Предложена кристаллическая форма А метансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пирозоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на Фиг. 1, спектр дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу показанный на Фиг. 2, и спектр термогравиметрического анализа (ТГА), по существу показанный на Фиг. 3.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма кислой соли данного соединения представляет собой кристаллическую форму А этансульфоната, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $15,0 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,1 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,1 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $19,8 \pm 0,2^\circ$ . или дифракционный пик при  $12,5 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,0 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $12,3 \pm 0,2^\circ$ , или

дифракционный пик при  $24,6 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,3 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $6,1 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А этансульфоната содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,1 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $19,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,6 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А этансульфоната возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $10,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $6,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $30,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,6 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А этансульфоната содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $6,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $30,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,6 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

в еще более предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы А этансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, полученные с использованием Си-K $\alpha$ -излучения и представленные углом  $2\theta$  и значением межплоскостного расстояния  $d$ , показаны в Таблице 2.

Таблица 2

№	Данные дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) для кристаллической формы А этансульфоната
---	---

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Значение d	Высота пика	Относительная интенсивность (I,%)
1	6,129	14,4073	1124	28,8
2	9,028	9,7876	1345	39,1
3	9,560	9,244	282	9,5
4	10,307	8,5755	1123	32,6
5	12,270	7,2073	752	35,4
6	12,451	7,1031	1284	41,3
7	14,967	5,9142	3354	100
8	16,062	5,5133	728	26,4
9	16,268	5,4441	134	7,4
10	19,204	4,6179	678	25,1
11	19,774	4,486	984	45,1
12	21,068	4,2133	1619	61,2
13	23,058	3,854	1225	50,7
14	23,565	3,7723	418	18,5
15	24,639	3,6101	875	34,5
16	28,634	3,1149	115	8,1
17	30,716	2,9084	96	12,5
18	32,927	2,7179	119	8,2
19	34,247	2,6161	178	8,5
20	39,233	2,2944	57	6,2

Предложена кристаллическая форма А этансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на Фиг. 4, ДСК спектр, по существу показанный на Фиг. 5, и ТГА спектр, по существу показанный на Фиг. 6.

В еще более предпочтительном воплощении настоящего изобретения кислая соль соединения представляет собой кристаллическую форму А сульфата, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $22,5 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,9 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,3 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $16,8 \pm 0,2^\circ$ , или

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

дифракционный пик при  $22,9 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $32,1 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $14,0 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,1 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $11,2 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $26,1 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А сульфата содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $22,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,3 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $16,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $32,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,1 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А сульфата возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $11,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $26,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $28,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $37,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $26,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $36,4 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А сульфата содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $22,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $32,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $11,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $26,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $28,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $37,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $26,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $36,4 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

в другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы А сульфата соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, полученные с использованием Си-K $\alpha$ -излучения и представленные углом  $2\theta$  и значением межплоскостного расстояния  $d$ , показаны в Таблице 3.

Таблица 3

№	Данные XRPD для кристаллической формы А сульфата
---	--

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Значение d	Высота пика	Относительная интенсивность (I,%)
1	5,581	15,8229	99	4,8
2	7,431	11,8866	51	3,9
3	11,190	7,9003	193	12,8
4	13,977	6,3307	318	23,8
5	14,892	5,9439	131	6,8
6	15,473	5,7221	43	8,7
7	15,857	5,5842	1226	96,8
8	16,812	5,2691	908	67,7
9	17,678	5,013	57	5,2
10	20,197	4,3929	29	1,6
11	21,108	4,2055	171	19,1
12	22,269	3,9887	265	75,2
13	22,471	3,9534	881	100
14	22,931	3,8751	204	27,9
15	24,982	3,5614	34	4,7
16	25,734	3,459	64	1,7
17	26,081	3,4138	117	12,3
18	26,523	3,3578	105	7,8
19	28,187	3,1633	61	11
20	30,417	2,9363	26	4,2
21	30,728	2,9072	30	6,8
22	32,103	2,7858	179	26,5
23	32,695	2,7367	28	2,7
24	36,443	2,4634	65	7,8
25	37,836	2,3758	71	8,9

Предложена кристаллическая форма А сульфата соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на Фиг. 7, и ДСК спектр, по существу показанный на Фиг. 8.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кислая соль данного соединения представляет собой кристаллическую форму В сульфата, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $15,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,5\pm 0,2^\circ$ , или  
5 дифракционный пик при  $10,6\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $19,8\pm 0,2^\circ$  или дифракционный пик при  $20,1\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $12,6\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $25,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,9\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,4\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из  
10 указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В сульфата содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,5\pm 0,2^\circ$ ,  $10,6\pm 0,2^\circ$ ,  
15 предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $19,8\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $12,6\pm 0,2^\circ$ ,  $25,2\pm 0,2^\circ$ ,  $9,2\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В сульфата возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $9,9\pm 0,2^\circ$ ,  $23,4\pm 0,2^\circ$ ,  $6,3\pm 0,2^\circ$ ,  $16,7\pm 0,2^\circ$ ,  $23,9\pm 0,2^\circ$ ,  $33,8\pm 0,2^\circ$ ,  $16,3\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно  
20 содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В сульфата содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,3\pm 0,2^\circ$ ,  $21,5\pm 0,2^\circ$ ,  $10,6\pm 0,2^\circ$ ,  $19,8\pm 0,2^\circ$ ,  
30  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $12,6\pm 0,2^\circ$ ,  $25,2\pm 0,2^\circ$ ,  $9,2\pm 0,2^\circ$ ,  $9,9\pm 0,2^\circ$ ,  $23,4\pm 0,2^\circ$ ,  $6,3\pm 0,2^\circ$ ,  $16,7\pm 0,2^\circ$ ,  $23,9\pm 0,2^\circ$ ,  $33,8\pm 0,2^\circ$ ,  $16,3\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

в другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы В  
35 сульфата соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-

а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, полученные с использованием Си-K $\alpha$ -излучения и представленные углом  $2\theta$  и значением межплоскостного расстояния  $d$ , показаны в Таблице 4.

Таблица 4

№	Данные XRPD для кристаллической формы В сульфата			
	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Значение $d$	Высота пика	Относительная интенсивность (I,%)
1	6,288	14,044	758	14,5
2	9,209	9,5948	1484	29
3	9,875	8,9493	1078	22,2
4	10,607	8,3338	3523	74,8
5	12,578	7,032	1022	34,8
6	15,275	5,7959	4356	100
7	16,327	5,4246	292	6,5
8	16,731	5,2944	464	11,6
9	19,773	4,4863	2060	59,8
10	20,137	4,4061	1266	43,3
11	21,066	4,2137	84	5
12	21,519	4,1261	3100	86,6
13	23,421	3,7951	703	20,1
14	23,931	3,7153	261	10
15	25,230	3,527	1015	30,9
16	28,972	3,0794	102	5,6
17	30,801	2,9005	114	5,7
18	32,121	2,7843	81	5,4
19	33,820	2,6482	216	8
20	34,838	2,5731	126	4.5

5

Предложена кристаллическая форма В сульфата соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на Фиг. 9, ДСК спектр, по существу показанный на Фиг. 10, и ТГА спектр, по существу показанный на Фиг. 11.

10

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кислая соль данного соединения представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $15,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,9\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,7\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $5,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $24,8\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $29,5\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $7,5\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,8\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,6\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидрохлорида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,9\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,8\pm 0,2^\circ$ ,  $29,5\pm 0,2^\circ$ ,  $7,5\pm 0,2^\circ$ ,  $21,8\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидрохлорида возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $21,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,6\pm 0,2^\circ$ ,  $16,9\pm 0,2^\circ$ ,  $16,0\pm 0,2^\circ$ ,  $18,4\pm 0,2^\circ$ ,  $25,8\pm 0,2^\circ$ ,  $28,4\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидрохлорида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,9\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,8\pm 0,2^\circ$ ,  $29,5\pm 0,2^\circ$ ,  $7,5\pm 0,2^\circ$ ,  $21,8\pm 0,2^\circ$ ,  $21,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,6\pm 0,2^\circ$ ,  $16,9\pm 0,2^\circ$ ,  $16,0\pm 0,2^\circ$ ,  $18,4\pm 0,2^\circ$ ,  $25,8\pm 0,2^\circ$ ,  $28,4\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

в другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы А гидрохлорида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-

а)пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, полученные с использованием Си-K $\alpha$ -излучения и представленные углом  $2\theta$  и значением межплоскостного расстояния  $d$ , показаны в Таблице 5.

Таблица 5

№	Данные XRPD для кристаллической формы А гидрохлорида			
	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Значение $d$	Высота пика	Относительная интенсивность (I,%)
1	5,317	16,6057	688	24,7
2	7,507	11,7668	309	13,3
3	8,699	10,1564	97	3
4	9,659	9,1492	503	28,1
5	10,629	8,3162	227	9,8
6	15,048	5,8825	1626	100
7	16,020	5,5279	200	7,8
8	16,508	5,3654	70	3,4
9	16,856	5,2553	133	8,2
10	18,433	4,8092	93	7,1
11	21,335	4,1612	136	10,1
12	21,840	4,0662	151	11,1
13	22,656	3,9215	67	3,3
14	23,929	3,7157	473	39
15	24,781	3,5898	320	17,3
16	25,838	3,4453	109	6,7
17	26,878	3,3144	33	1,5
18	28,351	3,1454	129	6,4
19	29,462	3,0292	239	13,6
20	31,525	2,8356	34	2,9
21	32,415	2,7597	48	3,6
22	33,272	2,6905	70	4,6
23	34,820	2,5744	42	3,5
24	37,573	2,3919	43	3,7

5

Предложена кристаллическая форма А гидрохлорида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на Фиг. 12, ДСК спектр, по существу показанный на Фиг. 13, и ТГА спектр, по существу показанный на Фиг. 14.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кислая соль данного соединения представляет собой кристаллическую форму В гидрохлорида, при этом картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида имеет дифракционный пик при  $15,9\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $5,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,7\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $26,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $4,6\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $28,4\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $17,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,2\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,9\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $5,2\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $21,7\pm 0,2^\circ$ ,  $26,0\pm 0,2^\circ$ ,  $4,6\pm 0,2^\circ$ ,  $28,4\pm 0,2^\circ$ ,  $9,2\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, или картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $17,3\pm 0,2^\circ$ ,  $15,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $38,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $23,8\pm 0,2^\circ$ ,  $29,5\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида содержит один или

несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,9\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $5,2\pm 0,2^\circ$ ,  $21,7\pm 0,2^\circ$ ,  $26,0\pm 0,2^\circ$ ,  $4,6\pm 0,2^\circ$ ,  $28,4\pm 0,2^\circ$ ,  $9,2\pm 0,2^\circ$ ,  $17,3\pm 0,2^\circ$ ,  $15,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $38,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $23,8\pm 0,2^\circ$ ,  $29,5\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

- 5 в еще более предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы В гидрохлорида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, полученные с использованием Си-К $\alpha$ -излучения и представленные углом  $2\theta$  и значением межплоскостного расстояния  $d$ , показаны в Таблице 6.
- 10

Таблица 6

№	Данные XRPD для кристаллической формы В гидрохлорида			
	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Значение $d$	Высота пика	Относительная интенсивность (I,%)
1	4,6	19,132	65	46,9
2	5,2	16,9207	267	83,9
3	7,6	11,6707	62	8,7
4	9,2	9,5956	41	31
5	10,5	8,3823	76	29,9
6	15,2	5,8133	68	30,4
7	15,9	5,5841	125	100
8	17,3	5,1157	61	31
9	20,3	4,3678	38	18
10	21,7	4,0924	53	72,1
11	22,2	3,9966	121	84,8
12	23,8	3,7416	34	12,8
13	26,0	3,4251	73	67,6
14	28,4	3,1369	85	33,5
15	29,5	3,0275	57	11,7
16	32,5	2,7495	32	10
17	38,0	2,3685	42	28,1

Предложена кристаллическая форма В гидрохлорида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-  
**ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ**  
 в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на Фиг. 15.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма кислой соли данного соединения представляет собой кристаллическую форму А гидробромида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $5,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,7\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $14,8\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,5\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,5\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $28,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $30,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,4\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $26,5\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидробромида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $22,7\pm 0,2^\circ$ ,  $14,8\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $22,5\pm 0,2^\circ$ ,  $28,0\pm 0,2^\circ$ ,  $30,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,4\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидробромида возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $26,5\pm 0,2^\circ$ ,  $34,9\pm 0,2^\circ$ ,  $15,8\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,2^\circ$ ,  $31,9\pm 0,2^\circ$ ,  $37,0\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, или картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидробромида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $22,7\pm 0,2^\circ$ ,  $14,8\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $22,5\pm 0,2^\circ$ ,  $28,0\pm 0,2^\circ$ ,  $30,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,4\pm 0,2^\circ$ ,  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $26,5\pm 0,2^\circ$ ,  $34,9\pm 0,2^\circ$ ,  $15,8\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,2^\circ$ ,  $31,9\pm 0,2^\circ$ ,  $37,0\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

- в другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы А гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида,
- 5 полученные с использованием Си-К $\alpha$ -излучения и представленные углом 2 $\theta$  и значением межплоскостного расстояния d, показаны в Таблице 7.

Таблица 7

№	Данные XRPD для кристаллической формы А гидробромида			
	2 $\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ )	Значение d	Высота пика	Относительная интенсивность (I,%)
1	5,3	16,7947	798	100
2	10,5	8,3973	517	60,1
3	14,8	5,9951	296	64
4	15,8	5,5982	182	21,2
5	19,7	4,5039	36	3,7
6	22,5	3,9433	133	44,7
7	22,7	3,9056	119	77,7
8	23,3	3,8178	52	23,6
9	23,4	3,7915	67	23,9
10	25,0	3,5552	39	18
11	26,5	3,3626	175	23,4
12	28,0	3,1859	145	31,6
13	28,5	3,1312	36	5,5
14	30,0	2,9733	43	25,7
15	31,9	2,8001	95	12,6
16	34,9	2,5661	36	22,4
17	37,0	2,4297	31	6,9

- Предложена кристаллическая форма А гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на Фиг. 16, и ДСК спектр, по существу показанный на Фиг. 17.
- 10

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кислая соль данного соединения представляет собой кристаллическую форму В гидробромида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $23,4 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,9 \pm 0,2^\circ$ , или  
5 дифракционный пик при  $16,2 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $14,2 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $5,3 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,6 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,1 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $24,1 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $14,8 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,5 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из  
10 указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, или картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидробромида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $23,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,2 \pm 0,2^\circ$ ,  
15 предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $14,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $5,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,1 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидробромида возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $14,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $13,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $29,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $32,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,2 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно  
20 содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидробромида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $23,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,2 \pm 0,2^\circ$ ,  
30  $14,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $5,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $13,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $29,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $32,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,2 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

в другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы В  
35 гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ

в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, полученные с использованием Си-K $\alpha$ -излучения и представленные углом  $2\theta$  и значением межплоскостного расстояния  $d$ , показаны в Таблице 8.

Таблица 8

№	Данные XRPD для кристаллической формы В гидробромида			
	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Значение $d$	Высота пика	Относительная интенсивность (I,%)
1	5,316	16,611	736	61,7
2	9,492	9,3098	229	34,6
3	10,607	8,3333	548	55,8
4	13,854	6,3867	116	26,9
5	14,199	6,2325	246	72,2
6	14,805	5,9785	474	49,6
7	15,899	5,5695	532	99,5
8	16,184	5,4722	207	87,7
9	16,936	5,2308	294	29,7
10	18,012	4,9206	140	19
11	19,751	4,4912	78	19,4
12	21,883	4,0583	84	21,3
13	22,208	3,9995	101	24,7
14	23,078	3,8507	221	53,4
15	23,401	3,7983	316	100
16	24,128	3,6854	317	50,7
17	24,858	3,5788	173	18,5
18	29,504	3,0251	181	25,7
19	31,800	2,8116	51	19
20	32,201	2,7775	72	25,3

5

Предложена кристаллическая форма В гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на

Фиг. 18, ДСК спектр, по существу показанный на Фиг. 19, и ТГА спектр, по существу показанный на Фиг. 20.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения кислая соль данного соединения представляет собой кристаллическую форму С гидробромида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $5,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,7\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,5\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $17,4\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $38,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $26,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $28,0\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы С гидробромида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $22,3\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $38,0\pm 0,2^\circ$ ,  $26,3\pm 0,2^\circ$ ,  $28,0\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы С гидробромида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $22,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $38,0\pm 0,2^\circ$ ,  $26,3\pm 0,2^\circ$ ,  $28,0\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

в еще более предпочтительном воплощении настоящего изобретения характерные пики дифракции рентгеновских лучей кристаллической формы С гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пирозоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, полученные с использованием Cu-K $\alpha$ -излучения и представленные углом  $2\theta$  и значением межплоскостного расстояния d, показаны в Таблице 9.

Таблица 9

№	Данные XRPD для кристаллической формы С гидробромида			
	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Значение d	Высота пика	Относительная интенсивность

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

				(I,%)
1	5,235	16,8674	643	100
2	10,488	8,4278	348	36,9
3	15,718	5,6332	408	60,2
4	17,422	5,0861	221	33,3
5	22,328	3,9783	260	44,4
6	26,32	3,3833	86	12,1
7	28,045	3,179	53	4,1
8	38,04	2,3636	120	16,2

Предложена кристаллическая форма С гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу показанную на Фиг. 21.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы кислой соли данного соединения определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 1.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А метансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 1;

или положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А этансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от

$\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 4;

или положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А сульфата соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 7;

или положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В сульфата соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 9;

или положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидрохлорида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 12;

или положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 15;

или положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от

$\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 16;

или положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидробромида соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 18;

или положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы С соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на Фиг. 21.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма кислой соли вышеупомянутого соединения является гидратом или ангидратом; если кристаллическая форма кислой соли является гидратом, то количество воды составляет от 0,2 до 3; предпочтительно 0,2; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 или 3; и более предпочтительно 0,5; 1, 2 или 3; кроме того, вода в гидрате представляет собой воду, находящуюся в каналах, или кристаллизационную воду либо комбинацию их обеих.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения предложен способ получения указанной выше кислой соли, включающий приведенные далее стадии:

- 1) взвешивания соответствующего количества свободного основания и растворения его в растворителе;
- 2) добавления соответствующего количества кислоты и перемешивания;
- 3) скоростного центрифугирования или отстаивания с получением соли данного соединения;

при этом растворитель представляет собой органический растворитель, предпочтительно по меньшей мере один из метанола, этанола, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, толуола, изопропилацетата, *трет*-бутанола, *н*-бутанола, ацетона, 2-бутанола, дихлорметана, этилацетата или 1,4-диоксана;

кислота выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, бромистоводородной кислоты, фтористоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, фосфорной кислоты, 2,5-дигидроксибензойной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, уксусной кислоты, дихлоруксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, ацетогидроксамовой кислоты, адипиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминобензойной кислоты, каприновой кислоты, капроновой кислоты, каприловой кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, циклогексансульфаминовой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аспарагиновой кислоты, камфарной кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, эриторбиновой кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, пироглутаминовой кислоты, винной кислоты, додецилсерной кислоты, дибензоилвинной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактоновой кислоты, гентизиновой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, изетионовой кислоты, лактобионовой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, лауриновой кислоты, камфарной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, тиоциановой кислоты, ундеценовой кислоты, трифторуксусной кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *p*-толуолсульфоновой кислоты и L-яблочной кислоты; и предпочтительно выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, изетионовой кислоты, щавелевой кислоты и бромистоводородной кислоты.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения предложен способ получения кислой соли вышеупомянутого соединения и ее кристаллической формы, включающий приведенные далее стадии:

- 1) взвешивания соответствующего количества свободного основания и растворения его в растворителе для проведения взаимодействия;
- 2) добавления соответствующего количества кислоты и перемешивания;

3) центрифугирования и сушки с получением кристаллической формы кислой соли данного соединения;

при этом растворитель представляет собой органический растворитель, предпочтительно по меньшей мере один из метанола, этанола, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, толуола, изопропилацетата, *трет*-бутанола, *н*-бутанола, ацетона, 2-бутанона, дихлорметана, этилацетата или 1,4-диоксана;

кислота выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, бромистоводородной кислоты, фтористоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, фосфорной кислоты, 2,5-дигидроксibenзойной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, уксусной кислоты, дихлоруксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, ацетогидроксамовой кислоты, адипиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминобензойной кислоты, каприновой кислоты, капроновой кислоты, каприловой кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, циклогексансульфаминовой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аспарагиновой кислоты, камфарной кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, эриторбиновой кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, пироглутаминовой кислоты, винной кислоты, додецилсерной кислоты, дибензоилвинной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактоновой кислоты, гентизиновой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, изетионовой кислоты, лактобионовой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, лауриновой кислоты, камфарной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, тиоциановой кислоты, ундеценовой кислоты, трифторуксусной кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *п*-толуолсульфоновой кислоты и *L*-яблочной кислоты; и предпочтительно выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, изетионовой кислоты, щавелевой кислоты и бромистоводородной кислоты.

Согласно настоящему изобретению также предложено предпочтительное воплощение, и оно относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кислой соли вышеупомянутого соединения или ее кристаллической формы и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

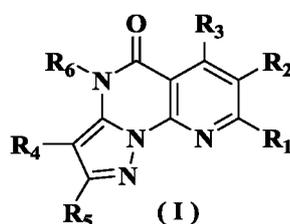
Настоящее изобретение дополнительно относится к применению любой из кислых солей соединения формулы (I-a) или их кристаллических форм либо фармацевтической композиции для получения лекарственного средства-ингибитора P2X3.

В некоторых воплощениях предложено применение фармацевтически приемлемой соли соединения по настоящему изобретению и ее кристаллической формы либо фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для лечения нейрогенного заболевания; при этом нейрогенное заболевание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из гинекологического заболевания, болезненного состояния мочевыводящих путей, респираторного расстройства и связанного с болью заболевания или состояния, более предпочтительно выбрано из группы, состоящей из эндометриоза, гиперактивного мочевого пузыря, легочного фиброза и хронического кашля.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения связанное с болью заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из нейропатической боли и боли или дискомфорта, связанных с фибромой матки.

Другая цель настоящего изобретения заключается в разработке способа получения пиразолсодержащего полициклического производного.

В частности, согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I), при этом формула (I) представляет собой:



где:

каждый из R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амина, нитро, гидроксигруппы, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиполкила, алкокси,

галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси и  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ ;

каждый из  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси и  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ ;

$\text{R}_6$  выбран из группы, состоящей из атома водорода и защитной группы;

защитная группа может представлять собой амино-защитную группу, такую как общепринятая амино-защитная группа, предпочтительно *трет*-бутоксикарбонил (BOP), бензоксикарбонил, 2-бифенил-2-пропоксикарбонил, *п*-толуолсульфонил, тритил, формил, трифторацетил и т.д.;

соединение формулы (I), в котором  $\text{R}_6$  представляет собой защитную группу, может быть получено путем проведение реакции соединения формулы (I), в котором  $\text{R}_6$  представляет собой H, с соответствующим реагентом для введения защиты, и при необходимости защитная группа может быть удалена;

$\text{R}_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;

при этом амино, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, гетероциклилалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси и  $-(\text{CH}_2)_{n1}$ -каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;

$n1$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

предпочтительно:

когда  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  и  $\text{R}_6$  одновременно представляют собой атом водорода, тогда  $\text{R}_5$  не является  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  или  $-\text{COOCH}_3$ ;

когда  $\text{R}_1$  представляет собой  $-\text{CF}_3$ , а  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  и  $\text{R}_6$  одновременно представляют собой атом водорода, тогда  $\text{R}_5$  не является  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , H или Br;

#### ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ

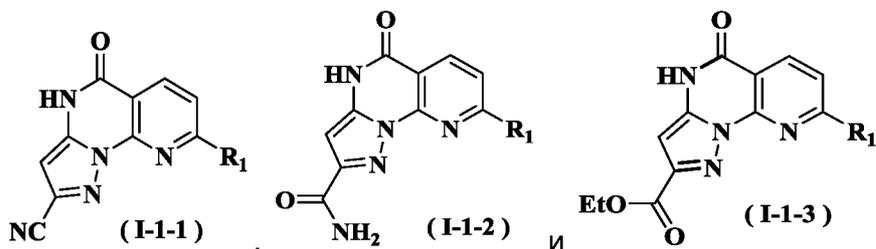
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

когда  $R_1$  представляет собой  $-CF_3$ , а  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  и  $R_6$  одновременно представляют собой атом водорода, тогда  $R_4$  не является  $-CN$ .

В некоторых конкретных воплощениях настоящего изобретения предложено соединение формулы (I-1), при этом формула (I-1) представляет собой:



предпочтительно, структура соединения выбрана из группы, состоящей из формулы (I-1-1), формулы (I-1-2) и формулы (I-1-3):



где

10  $R_1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, циано,  $C_{1-8}$ алкила,  $C_{1-8}$ алкокси,  $C_{1-8}$ галогеналкила и  $C_{1-8}$ галогеналкокси;

предпочтительно, выбран из группы, состоящей из циано,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкила и  $C_{1-3}$ галогеналкокси;

15 более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из метила, этила, трифторметила, метокси и циано;

$R_5$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, циано,  $C_{1-8}$ алкила,  $C_{1-8}$ алкокси,  $C_{1-8}$ галогеналкила,  $C_{1-8}$ галогеналкокси и  $-C(O)R_a$ ;

предпочтительно, выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, циано и  $-C(O)R_a$ ;

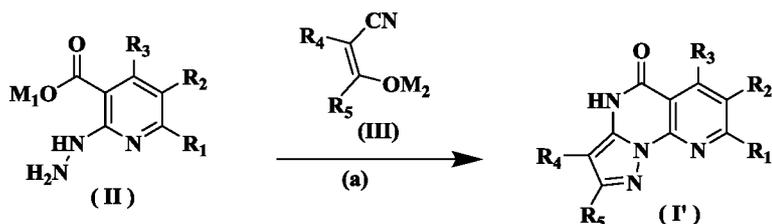
20 более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома и  $-C(O)R_a$ ;

$R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкила и  $C_{1-3}$ галогеналкокси;

25 предпочтительно, выбран из группы, состоящей из амино, метокси, этокси и изопропокси.

Согласно настоящему изобретению предложен способ получения соединения формулы (I) или соединения формулы (I'), включающий стадию (а):

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.



проведение реакции соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в условиях, при которых можно получить соединение формулы (I') или его соль, с получением соединения формулы (I') или его соли;

- 5 реакцию возможно проводят в присутствии кислоты; при этом кислота предпочтительно представляет собой соляную кислоту и более предпочтительно раствор соляной кислоты в органическом растворителе; концентрация соляной кислоты в органическом растворителе может составлять 1-10 моль/л, предпочтительно 3-6 моль/л и более предпочтительно 4 моль/л;
- 10 соотношение кислоты и соединения формулы (II) составляет более 1, предпочтительно от 1 до 5:1 и более предпочтительно 3:1;

и/или

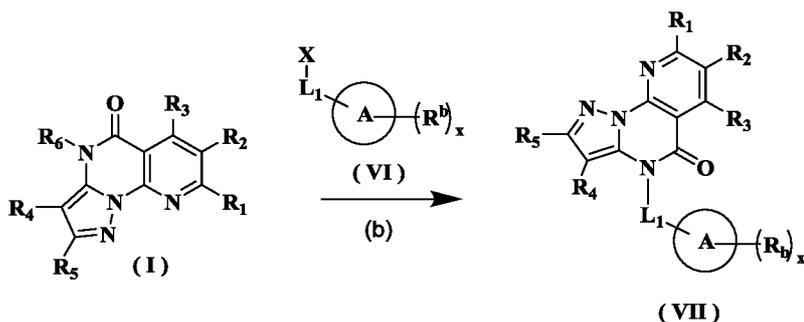
- реакцию возможно проводят в растворителе, при этом растворитель предпочтительно представляет собой органический растворитель; концентрация соединения формулы (II) в растворителе составляет от 0,05 г/мл до 0,5 г/мл;
- 15 органический растворитель предпочтительно представляет собой диоксан, тетрагидрофуран, толуол, метилтетрагидрофуран, этилацетат, триметилбензол, этиленгликоль, метанол, этанол, изопропанол или диметиловый эфир и более предпочтительно диоксан;

- 20 кроме того, органическим растворителем предпочтительно может быть N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетаид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и более предпочтительно N,N-диметилформаид;
- молярное соотношение соединения формулы (III) и соединения формулы (II) может составлять (0,5-5,0):1, предпочтительно (1-1,5):1 и более предпочтительно
- 25 1,2:1;
- температура реакции может составлять от -20 до 200°C, предпочтительно 50-150°C, более предпочтительно 80-120°C и еще более предпочтительно 105-110°C;
- продолжительность реакции может составлять 1-48 часов, предпочтительно
- 30 10-30 часов и более предпочтительно 16-24 часа;

каждый из  $M_1$ ,  $M_2$  независимо выбран из группы, состоящей из H, Li, Na, K и Cs,  $M_1$  предпочтительно представляет собой H,  $M_2$  предпочтительно представляет собой Na или K;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  являются такими, как определено в соединении формулы (I) или (I-1).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения соединения формулы (VII), включающий стадию (b):



проведение реакции соединения формулы (I) с соединением формулы (VI) с получением соединения формулы (VII);

молярное соотношение соединения формулы (VI) и соединения формулы (I) может составлять (0,8-3):1, предпочтительно (0,9-1,2):1 и более предпочтительно 1:1;

реакцию возможно проводят в присутствии основания;

и/или реакцию возможно проводят в растворителе;

при этом основание предпочтительно представляет собой одно или более чем одно органическое основание и неорганическое основание и, более предпочтительно, одно или более чем одно вещество из карбоната натрия, карбоната калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO); молярное соотношение основания и соединения формулы (I) превышает 1, предпочтительно составляет (1-10):1 и более предпочтительно 2:1;

растворитель предпочтительно представляет собой органический растворитель, более предпочтительно один или более чем один из N,N-диметилформаида (DMF), N,N-диметилацетаида (DMA), тетрагидрофурана (THF), и еще более предпочтительно, один или более чем один из DMF, DMA; концентрация соединения формулы (I) в растворителе составляет от 0,05 г/мл до 0,5 г/мл;

температура реакции может составлять 0-50°C, предпочтительно 20-25°C или 45°C;

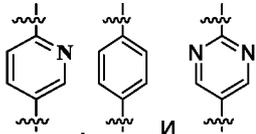
X представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор или бром, и более предпочтительно хлор или бром;

5  $L_1$  выбран из группы, состоящей из  $-(CH_2)_{n2}-$ ,  $-(CH_2)_{n2}O-$ ,  $-(CH_2)_{n2}S-$ ,  $-(CH_2)_{n2}NR_c-$ ,  $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$  и  $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$ , предпочтительно  $-CH_2C(O)NH-$ ;  
 $n_2$  равно 0, 1, 2 или 3; x равно 0, 1, 2 или 3;

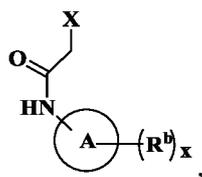
каждый из  $R_b$ ,  $R_c$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклического алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;

амино, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, гетероциклический алкил, циклоалкил, гетероциклический алкил, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси и  $-(CH_2)_{n2}-$  ( $-(CH_2)_{n2}-$  также может представлять собой алкиленовую цепь в  $-(CH_2)_{n2}O-$ ,  $-(CH_2)_{n2}S-$ ,  $-(CH_2)_{n2}NR_c-$ ,  $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$  или  $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$ ) каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклического алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;  $R_b$  предпочтительно представляет собой галоген;  $R_c$  предпочтительно представляет собой H;

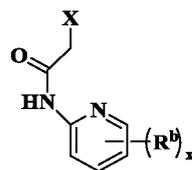
25 кольцо A выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклического алкила,

арила и гетероарила, предпочтительно  ;  
 и/или

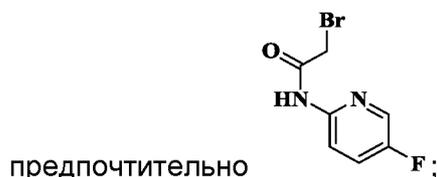
соединение формулы (VI) предпочтительно представляет собой



, более предпочтительно



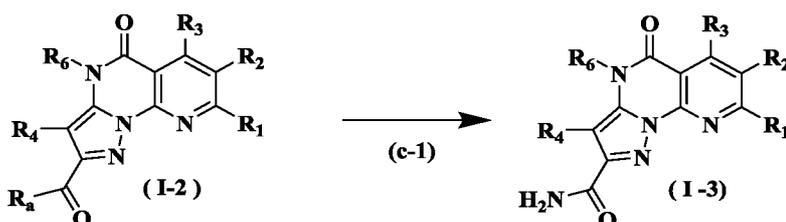
и еще более



$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  являются такими, как определено в соединении формулы (I) или (I-1);

возможно, что способ получения соединения формулы (VII) также включает стадию получения соединения формулы (I).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения соединения формулы (I-3), включающий стадию (с-1):



10

подвергания соединения формулы (I-2) реакции восстановительного аминирования в присутствии газообразного аммиака или эквивалентов газообразного аммиака с получением соединения формулы (I-3);

эквивалентом газообразного аммиака является раствор аммиака в органическом растворителе или водный раствор аммиака; раствор аммиака в органическом растворителе предпочтительно представляет собой раствор аммиака в метаноле, раствор аммиака в этаноле, раствор аммиака в изопропанолу или раствор аммиака в диоксане;

предпочтительно, подвергания соединения формулы (I-2) реакции восстановительного аминирования в присутствии водного раствора аммиака и/или раствора аммиака в органическом растворителе с получением соединения формулы (I-3); более предпочтительно, подвергания соединения формулы (I-2) реакции восстановительного аминирования в присутствии водного раствора аммиака и/или раствора аммиака в метаноле с получением соединения формулы (I-3);

25

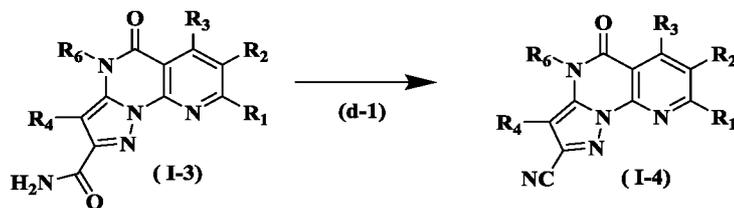
температура реакции может составлять 0-50°C и предпочтительно составляет комнатную температуру 25°C;

продолжительность реакции составляет 1-72 часа и предпочтительно 48-60 часов;

5  $R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, гидроксид, алкокси, галогеналкокси, арилокси и гетероарилокси, при этом алкокси, галогеналкокси, арилокси и гетероарилокси каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амина, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_6$  являются такими, как определено в соединении формулы (I) или (I-1).

15 Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения соединения формулы (I-4), включающий стадию (d-1):



проведение реакции соединения формулы (I-3) в присутствии дегидратирующего агента с получением соединения формулы (I-4);

20 при этом дегидратирующий агент предпочтительно представляет собой одно или более чем одно вещество из уксусного ангидрида, трифторуксусного ангидрида,  $P_2O_5$ , хлористого цианура, оксихлорида фосфора, трихлорида фосфора и концентрированной серной кислоты; молярное соотношение дегидратирующего агента и соединения формулы (I-3) превышает 1, предпочтительно составляет (1-10):1 и более предпочтительно (2-2,5):1;

реакцию возможно проводят в присутствии пиридина; молярное соотношение пиридина и соединения формулы (I-3) превышает 1, предпочтительно составляет (1-10):1, более предпочтительно (2,5-3):1 и еще более предпочтительно 3:1;

30 и/или

реакцию возможно проводят в растворителе; растворитель предпочтительно представляет собой органический растворитель, более

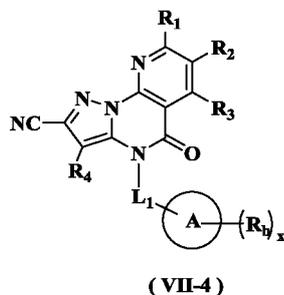
предпочтительно один или более чем один из DMF, DMA, THF, и еще более предпочтительно, один или более чем один из DMF, THF; концентрация соединения формулы (I-3) в растворителе составляет от 0,05 г/мл до 0,5 г/мл;

температура реакции может составлять от -20 до 80°C, предпочтительно комнатную температуру;

продолжительность реакции составляет 0,1-10 часов, предпочтительно 0,5-4 часа и более предпочтительно 1-2 часа;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> являются такими, как определено в соединении формулы (I) или (I-1).

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (VII-4), отличающемуся тем, что структура соединения формулы (VII-4) представляет собой:



L<sub>1</sub>, x, R<sub>b</sub>, кольцо A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> являются такими, как определено в соединении формулы (I) или (I-1) и соединении формулы (VII);

при этом способ включает приведенные ниже стадии:

1-1: получение соединения формулы (VII-4) из соединения формулы (I-4) в соответствии с указанным выше способом;

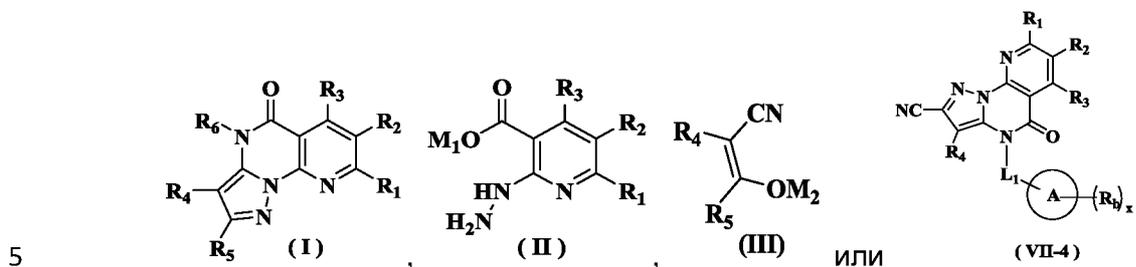
1-2: возможно, получение соединения формулы (I-4) из соединения формулы (I-3) в соответствии с указанным выше способом;

1-3: возможно, получение соединения формулы (I-3) из соединения формулы (I-2) в соответствии с указанным выше способом;

1-4: возможно, получение соединения формулы (I-2) в соответствии с указанным выше способом.

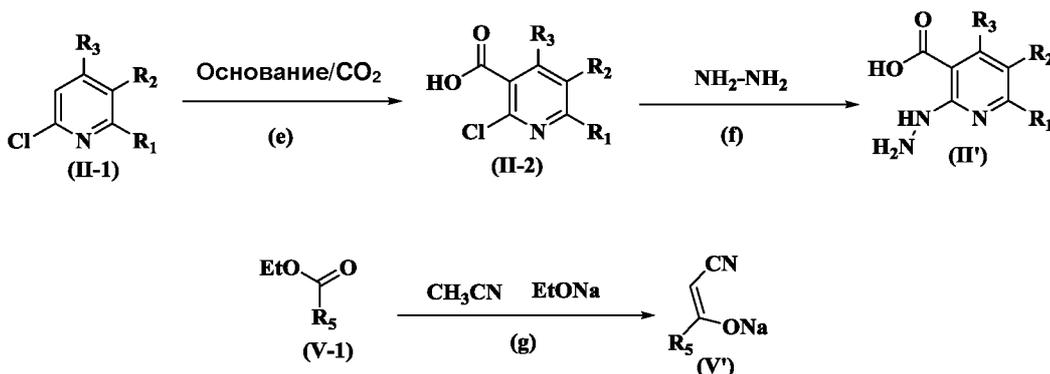
Согласно настоящему изобретению также предложены соединения формулы (I), соединения формулы (II) и соединения формулы (III), при этом соединения формулы (I), соединения формулы (II) и соединения формулы (III) используют в качестве промежуточных соединений для получения ингибитора P2X<sub>3</sub>, такого как вещество с P2X<sub>3</sub>-ингибирующей активностью, раскрытое в патентной заявке PCT/CN2020/134264. Патентная заявка PCT/CN2020/134264

включена в настоящую заявку во всей своей полноте посредством ссылки. Ингибитор P2X3 предпочтительно представляет собой ингибитор P2X3, содержащий коровую структуру 4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидина, и более предпочтительно, соединение формулы (VII-4):



где  $L_1$ ,  $x$ ,  $R_b$ , кольцо  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $M_1$ ,  $M_2$  являются такими, как определено в соединении формулы (I) или (I-1), соединении формулы (I') и соединении формулы (VII).

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (II') или соединения формулы (V'), который также включает стадию (e) и/или стадию (c); или возможно дополнительно включает стадию (g),



стадия (e): проведение реакции соединения формулы (II-1) в растворителе в присутствии основания и  $\text{CO}_2$  с получением соединения формулы (II-2); основание предпочтительно представляет собой алюмогидрид лития (LDA), бутиллитий или гидроксид натрия и т.д.; растворитель предпочтительно представляет собой тетрагидрофуран, толуол, диметилловый эфир этиленгликоля или дихлорметан;

молярное соотношение соединения формулы (II-1) и основания составляет 1:(1-10), предпочтительно 1:(1-5) и более предпочтительно 1:(1-1,5);

стадия (f): проведение реакции соединения формулы (II-2) в растворителе в присутствии гидразина гидрата с получением соединения формулы (II'); растворитель предпочтительно представляет собой гидразина гидрат, метанол, этанол, изопропанол или *трет*-бутиловый спирт;

20

молярное соотношение соединения формулы (II-2) и гидразина гидрата составляет 1:(1-10), предпочтительно 1:(1-5) и более предпочтительно 1:(1-1,5);

стадия (g): проведение реакции соединения формулы (V-1) с ацетонитрилом в присутствии этилата натрия с получением соединения формулы (V');

5 молярное соотношение соединения формулы (V-1) и ацетонитрила составляет 1:(1-10), предпочтительно 1:(1-5) и более предпочтительно 1:(1-1,5);

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> являются такими, как определено в соединении формулы (I) или (I-1).

Способ получения пиразолсодержащего полициклического производного по  
10 настоящему изобретению позволяет избежать применения дорогостоящих исходных веществ, таких как производные пиразоламида и катализаторы из драгоценных металлов. Исходные вещества дешевые и простые для получения. Стоимость низкая. Взаимодействие осуществляют в мягких условиях. Выход высокий. Процесс получения отработан. И качество стабильное. Данный способ  
15 подходит для промышленного масштабирования и в большей степени соответствует требованиям безопасности и защиты окружающей среды.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если не указано иное, то термины, использованные в описании и формуле  
20 изобретения, имеют приведенные ниже значения.

Термин "алкил" относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-20 атомов углерода, предпочтительно алкил, имеющий 1-8 атомов углерода, более предпочтительно алкил, имеющий 1-6 атомов углерода и  
25 наиболее предпочтительно алкил, имеющий 1-3 атома углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-  
30 диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, *n*-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, *n*-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил,  
35 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил,

3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, *n*-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, *n*-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомеры. Более предпочтительно, алкил представляет собой низший алкил, имеющий 1-6 атомов

5 углерода, и неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-

10 диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения замещающая группа может быть введена по любому доступному месту присоединения. Замещающая(ие) группа(ы) предпочтительно представляет(ют) собой одну группу или несколько групп,

15 независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, оксо, карбокси и алкоксикарбонила. В настоящем изобретении алкил предпочтительно выбран из

20 группы, состоящей из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, галогеналкила, дейтерированного алкила, алкокси-замещенного алкила и гидрокси-замещенного алкила.

“Дейтерированный алкил” относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены на атомы дейтерия, при этом алкил является таким,

25 как определено выше.

Термин “алкилен” относится к алкилу, у которого атом водорода дополнительно замещен, например, “метилен” относится к  $-\text{CH}_2-$ , “этилен” относится к  $-(\text{CH}_2)_2-$ , “пропилен” относится к  $-(\text{CH}_2)_3-$ , “бутилен” относится к  $-(\text{CH}_2)_4-$  и тому подобное. Термин “алкенил” относится к алкилу, как он определен выше,

30 состоящему по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связи, например, к этенилу, 1-пропенилу, 2-пропенилу, 1-, 2- или 3-бутенилу и тому подобному. Алкенил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения заместитель(и) предпочтительно представляет(ют) собой одну группу или несколько групп,

35 независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила,

алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио и гетероциклилтио.

5 Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, имеющему 3-20 атомов углерода, предпочтительно 3-12 атомов углерода и более предпочтительно 3-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и тому подобное. Полициклический 10 циклоалкил включает циклоалкил, имеющий спиро-кольцо, конденсированное кольцо или мостиковое кольцо. Циклоалкил предпочтительно представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклопентил и циклогептил.

Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклическим кольцом, при этом кольцом, связанным с 15 исходной структурой, является циклоалкил. Неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и тому подобное. Циклоалкил возможно может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения заместитель(и) предпочтительно представляет(ют) собой одну группу или 20 несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, оксо, карбокси и алкоксикарбонила.

25 Термин “гетероциклил” относится к 3-20-членной насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической либо полициклической углеводородной группе, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и группы  $S(O)_m$  (где  $m$  равно целому числу от 0 до 2), но за исключением -O-O-, -O-S- или -S-S- в кольце, 30 причем остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, гетероциклил имеет 3-12 атомов в кольце, при этом 1-4 атома представляют собой гетероатомы; более предпочтительно, 3-8 атомов в кольце; наиболее предпочтительно 3-8 атомов в кольце; и еще более предпочтительно, 3-8 атомов в кольце с 1-3 атомами азота. Возможно, гетероциклил замещен 1-2 35 атомами кислорода, серы, оксо. Гетероциклил включает азотсодержащий

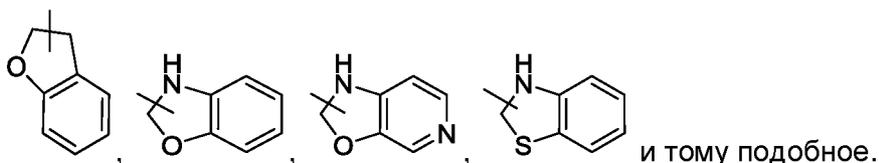
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ

в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

моноциклический гетероциклил, азотсодержащий спирогетероциклил и азотсодержащий конденсированный гетероциклил.

Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 5 тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидроимдазолил, дигидрофуранил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил, азетил, 1,4-диазаацетилпептид, пиранил, группу тетрагидротиапирандиоксида и тому подобное, предпочтительно оксетанил, тиетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, 10 тетрагидротиапиранил, группу тетрагидротиапиранилдиоксида, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил, азетил, 1,4-диазаацетилпептид и пиперазинил и более предпочтительно оксетанил, пиперидинил, тетрагидропиранил и тетрагидротиапиранил. Полициклический гетероциклил включает гетероциклил, имеющий спиро-кольцо, конденсированное кольцо или мостиковое кольцо. 15 Гетероциклил, имеющий спиро-кольцо, конденсированное кольцо или мостиковое кольцо, возможно связан с другой группой посредством одинарной связи или дополнительно связан с другим циклоалкилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом через любые два или более чем два атома в кольце.

Гетероциклильное кольцо может быть конденсировано с арильным, 20 гетероарильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является гетероциклил. Неограничивающие примеры включают:



Гетероциклил возможно может быть замещенным или незамещенным. При 25 наличии замещения заместитель(и) предпочтительно представляет(ют) собой одну группу или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, оксо, 30 карбокси и алкоксикарбонила.

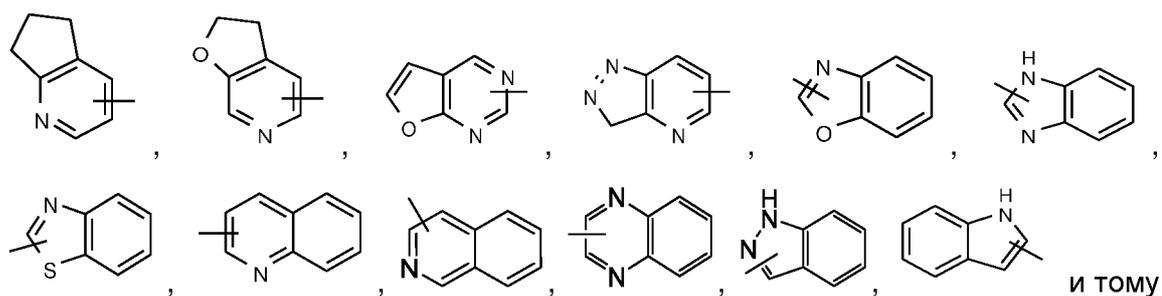
Термин "арил" относится к 6-14-членному состоящему полностью из атомов углерода моноциклическому кольцу или конденсированному полициклическому кольцу (т.е. каждое кольцо в такой системе имеет общую с другим кольцом в

данной системе пару соседних атомов углерода), имеющему сопряженную π-электронную систему, предпочтительно относится к 6-12-членному арилу, например, фенилу и нафтилу. Более предпочтительно, чтобы арил представлял собой фенил. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом. Арил включает 5-10-членный бензогетероарил, 3-8-членный бензоциклоалкил и 3-8-членный бензогетероциклил, предпочтительно 5-6-членный бензогетероарил, 3-6-членный бензоциклоалкил и 3-6-членный бензогетероциклил, при этом гетероциклил представляет собой гетероциклил, содержащий 1-3 атома азота, атома кислорода или атома серы. Арил также включает 3-членное азотсодержащее конденсированное кольцо, содержащее бензольное кольцо.

Арил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения заместитель(и) предпочтительно представляет(ют) собой одну группу или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и алкоксикарбонила.

“Арилокси” относится к группе -O-(арил), где арил является таким, как определено выше.

Термин “гетероарил” относится к 5-14-членной гетероароматической системе, имеющей 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно представляет собой 5-12-членный гетероарил и более предпочтительно 5- или 6-членный гетероарил, например, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиадиазолил, пиразинил и тому подобное, предпочтительно пиридил, оксадиазолил, триазолил, тиенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, пиримидинил, фурил, тиенил, пиридазинил, пиразинил и тиазолил и более предпочтительно пиридил, фурил, тиенил, пиримидинил, оксазолил, оксадиазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, пиридазинил, пиразинил и оксазолил. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является гетероарильное кольцо. Его неограничивающие примеры включают:



подобное.

Гетероарил возможно может быть замещенным или незамещенным. При  
 5 наличии замещения заместитель(и) предпочтительно представляет(ют) собой одну  
 группу или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из  
 алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола,  
 гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила,  
 циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и  
 10 алкоксикарбонила.

“Гетероарилокси” относится к группе -O-(гетероарил), где гетероарил  
 является таким, как определено выше.

Термин “алкокси” относится к группе -O-(алкил) или -O-(незамещенный  
 циклоалкил), при этом алкил является таким, как определено выше.  
 15 Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, бутокси,  
 циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси. Группа  
 алкокси возможно может быть замещенной или незамещенной. При наличии  
 замещения заместитель(и) предпочтительно представляет(ют) собой одну группу  
 или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила,  
 20 алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси,  
 нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси,  
 гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и  
 алкоксикарбонила.

Термин “алкилтио” относится к группе -S-(алкил) или -S-(незамещенный  
 25 циклоалкил), где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие  
 примеры алкилтио включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропилокси,  
 циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси. Группа алкилтио возможно  
 может быть замещенной или незамещенной. При наличии замещения  
 заместитель(и) предпочтительно представляет(ют) собой одну группу или  
 30 несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила,  
 алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси,

нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и алкоксикарбонила.

5 “Галогеналкил” относится к алкилу, замещенному одним или несколькими атомами галогена, при этом алкил является таким, как определено выше, например, трифторметилу.

“Галогеналкокси” относится к группе алкокси, замещенной одним или несколькими атомами галогена, при этом группа алкокси является такой, как определено выше.

10 “Гидроксиалкил” относится к алкилу, замещенному группой(ами) гидрокси, при этом алкил является таким, как определено выше.

“Алкенил” относится к олефиновой цепи, также известен как алкеновая группа. Кроме того, алкенил может быть замещен другой родственной группой, например, атомом водорода, дейтерия, амино, алкилом, дейтерированным алкилом, галогеналкилом, гидроксиалкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, галогеналкокси, алкилтио, алкиламино, галогеном, тиолом, гидрокси, нитро, циано, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арилокси, гетероарилокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси или алкоксикарбонилем.

20 “Алкинил” относится к группе ( $\text{C}\equiv\text{C}$ -). Кроме того, алкинил может быть замещен другой родственной группой, например, атомом водорода, дейтерия, амино, алкилом, дейтерированным алкилом, галогеналкилом, гидроксиалкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, галогеналкокси, алкилтио, алкиламино, галогеном, тиолом, гидрокси, нитро, циано, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, арилокси, гетероарилокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси или алкоксикарбонилем. Термин “алкенилкарбонил” относится к группе  $-\text{C}(\text{O})-$ (алкенил), где алкенил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкенилкарбонила включают: винилкарбонил, пропенилкарбонил, бутенилкарбонил. Алкенилкарбонил возможно может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения заместитель(и) предпочтительно представляет(ют) собой одну группу или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила,

25

30

арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и алкоксикарбонила.

“Гидроксид” относится к группе -ОН.

“Галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

5 “Амино” относится к группе -NH<sub>2</sub>.

“Циано” относится к группе -CN.

“Нитро” относится к группе -NO<sub>2</sub>.

“Карбонил” относится к группе -C(O)-.

“Карбокси” относится к группе -C(O)ОН.

10 Термин “спиртовые растворители” относится к соединениям алканов, содержащим в молекулах гидроксигруппы, таким как метанол, этанол и изопропанол.

“THF” относится к тетрагидрофурану.

“EtOAc” относится к этилацетату.

15 “MeOH” относится к метанолу.

“DMF” относится к N,N-диметилформамиду.

“TFA” относится к трифторуксусной кислоте.

“MeCN” относится к ацетонитрилу.

“DMA” относится к N,N-диметилацетамиду.

20 “Et<sub>2</sub>O” относится к диэтиловому эфиру.

“DCE” относится к 1,2-дихлорэтану.

“DIPEA” относится к N,N-диизопропилэтиламину.

“DBU” относится к 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ену.

“DABCO” относится к 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октану.

25 “NBS” относится к N-бромсукцинимиду.

“NIS” относится к N-иодсукцинимиду.

“Cbz-Cl” относится к бензилхлорформиату.

“Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>” относится к трис(добензилиденацетон)дипалладию.

“Dppf” относится к 1,1'-бисдифенилфосфиноферроцену.

30 “HATU” относится к 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфату.

“KHMDS” относится к гексаметилдисилазиду калия.

“LiHMDS” относится к бис(триметилсилил)амиду лития.

“MeLi” относится к метиллитию.

35 “*n*-BuLi” относится к *n*-бутиллитию.

“ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ” относится к триацетоксиборгидриду натрия.

Разные выражения, такие как “X выбран из группы, состоящей из A, B или C”, “X выбран из группы, состоящей из A, B и C”, “X представляет собой A, B или C”, “X представляет собой A, B и C”, имеют одно и то же значение, то есть X может  
5 представлять собой что-либо одно или более чем одно из A, B и C.

В настоящем изобретении выражения “множество”, “несколько” относятся к 2, 3, 4, 5, 6, 7 и так далее.

В настоящем изобретении атом водорода может быть заменен на свой изотоп дейтерий. Любой из атомов водорода в соединениях из примеров  
10 настоящего изобретения также может быть заменен на атом дейтерия.

“Возможный” или “возможно” означает, что событие или обстоятельство, описываемое далее, может произойти, но происходит не обязательно, и такое описание включает ситуацию, в которой данное событие или обстоятельство происходит либо не происходит. Например, “гетероциклил, возможно замещенный  
15 алкилом”, означает, что алкильная группа может присутствовать, но присутствует не обязательно, и такое описание включает ситуацию замещения гетероциклила алкилом и ситуацию, когда гетероциклил не замещен алкилом.

Термин “замещенный” означает, что один или более атомов водорода в группе, предпочтительно до 5 включительно и более предпочтительно от 1 до 3  
20 атомов водорода, независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Само собой разумеется, что заместители находятся только в своем возможном с точки зрения химии положении. Специалист в данной области техники способен определить, экспериментально или теоретически, без приложения чрезмерных усилий, возможно или невозможно такое замещение.  
25 Например, комбинация группы amino или гидроксильной, имеющей свободный атом водорода, и атомов углерода, имеющих ненасыщенные связи (например, как в олефинах), может оказаться нестабильной.

Термин “фармацевтическая композиция” относится к смеси, содержащей одно или несколько соединений по настоящему изобретению либо его(их)  
30 физиологически/фармацевтически приемлемых солей или пролекарств вместе с другими химическими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Задачей фармацевтической композиции является облегчение введения соединения в организм, что способствует всасыванию активного ингредиента с целью проявления  
35 биологической активности.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ

в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является безопасной и эффективной для млекопитающих и обладает желаемой биологической активностью.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD) относится к экспериментально наблюдаемой дифракционной картине или полученным на ее основе параметрам, и картина дифракции рентгеновских лучей на порошке характеризуется положением пиков (по абсциссе) и интенсивностью пиков (по ординате). Специалистам в данной области техники будет очевидно, что погрешность эксперимента в этом случае зависит от условий работы прибора, подготовки образца и чистоты образца. В частности, специалистам в данной области техники хорошо известно, что картина дифракции рентгеновских лучей обычно варьирует в зависимости от условий работы прибора. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что подходящие допустимые погрешности в случае XRPD могут составлять:  $2\theta \pm 0,5^\circ$ ,  $2\theta \pm 0,4^\circ$ ,  $2\theta \pm 0,3^\circ$ ,  $2\theta \pm 0,2^\circ$ . В частности, важно отметить, что относительная интенсивность пиков на картине дифракции рентгеновских лучей может варьировать в зависимости от условий эксперимента, поэтому расположение пиков в соответствии с интенсивностью не может быть использовано в качестве единственного или решающего фактора. Помимо этого, вследствие влияния таких экспериментальных факторов, как высота образца, будет происходить общее отклонение соответствующего данному пику угла, и обычно некоторое отклонение допускается. Следовательно, специалисты в данной области техники могут понять, что любая кристаллическая форма, имеющая характерные пики точно такие же, как на картине по настоящему изобретению, или схожие с ними, попадает в объем настоящего изобретения.

## ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида метансульфоната.

Фиг. 2 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида метансульфоната.

Фиг. 3 представляет собой ТГА спектр для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида метансульфоната.

Фиг. 4 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида этансульфоната.

5 Фиг. 5 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида этансульфоната.

Фиг. 6 представляет собой ТГА спектр для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида этансульфоната.

10 Фиг. 7 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида сульфата.

15 Фиг. 8 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида сульфата.

Фиг. 9 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы В 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида сульфата.

20 Фиг. 10 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы В 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида сульфата.

Фиг. 11 представляет собой ТГА спектр для кристаллической формы В 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида сульфата.

25 Фиг. 12 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорида.

30 Фиг. 13 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорида.

Фиг. 14 представляет собой ТГА спектр для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорида.

Фиг. 15 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы В 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорида.

5 Фиг. 16 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидробромида.

Фиг. 17 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы А 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидробромида.

10 Фиг. 18 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы В 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидробромида.

15 Фиг. 19 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы В 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидробромида.

Фиг. 20 представляет собой ТГА спектр для кристаллической формы В 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидробромида.

20 Фиг. 21 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы С 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида гидробромида.

Фиг. 22 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы I 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида в виде свободного основания.

25 Фиг. 23 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы I 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида в виде свободного основания.

30 Фиг. 24 представляет собой картину XRPD для кристаллической формы II 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида в виде свободного основания.

Фиг. 25 представляет собой ДСК спектр для кристаллической формы II 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида в виде свободного основания.

## 35 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на приведенные ниже примеры, но эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

5 Структуры соединений по настоящему изобретению устанавливали посредством спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS). Сдвиги сигналов ЯМР (δ) приведены в числе частей на миллион ( $\text{млн}^{-1}$ ). Спектры ЯМР определяют на приборе AVANCE-400 от Bruker. Для определения в качестве растворителей  
10 используют дейтерированный диметилсульфоксид ( $\text{DMSO-}d_6$ ), дейтерированный метанол ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) и дейтерированный хлороформ ( $\text{CDCl}_3$ ), а в качестве внутреннего стандарта используют тетраметилсилан (TMS).

Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (LC-MS) проводят на масс-спектрометре Agilent 1200 Infinity Series. Высокоэффективную жидкостную  
15 хроматографии (HPLC) проводят на хроматографе для жидкостной хроматографии высокого давления Agilent 1200DAD (диодный матричный детектор) (колонка Sunfire C18, 150×4,6 мм) и хроматографе высокого давления для жидкостной хроматографии 2695-2996 от Waters (колонка Gemini C18, 150×4,6 мм).

В качестве пластинки для тонкослойной хроматографии (TLC) на силикагеле  
20 использовали пластинку с силикагелем HSGF254 от Yantai Huanghai или GF254 от Qingdao. Толщина (слоя силикагеля на пластинке, использованной для TLC, составляет от 0,15 мм до 0,2 мм, а толщина слоя силикагеля на пластинке, использованной для очистки продуктов, составляет от 0,4 мм до 0,5 мм. В качестве носителя для колоночной хроматографии обычно используют силикагель с  
25 размером частиц 200-300 меш от Yantai Huanghai.

Метод детекции, использованный в настоящем изобретении при проведении HPLC, приведен ниже.

<b>Информация о приборе</b>	Agilent 1260 Infinity		
<b>Модель детектора</b>	G4212B 1260 DAD		
<b>Колонка</b>	ZORBAX SB-C18, 4,6×150 мм, 5 мкм, от Agilent		
<b>Температура колонки</b>	40°C	Скорость потока	1,0 мл/мин

<b>Длина волны детекции</b>	205 нм, 254 нм, 214 нм, 225 нм	Температура автосэмплера	Комнатная температура
<b>Подвижная фаза</b>	Подвижная фаза А	0,05%-ный раствор TFA в H <sub>2</sub> O	
	Подвижная фаза В	0,05%-ный раствор TFA в ацетонитриле (ACN)	
<b>Градиент</b>	Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
	0,00	95	5
	13,00	5	95
	16,00	5	95
	Интервал между прогонами: 5 мин		

Исходные вещества, использованные в примерах настоящего изобретения, известны и имеются в продаже либо могут быть синтезированы с применением известных в данной области техники методов или в соответствии с ними.

5 Если не указано иное, все реакции в настоящем изобретении проводят в условиях непрерывного перемешивания с использованием магнитной мешалки в атмосфере осушенного азота или аргона. Растворитель означает безводный растворитель, а температура реакции означает температуру в градусах по шкале Цельсия.

10

### Промежуточное соединение 1

#### Получение 2-хлор-6-трифторметилникотиновой кислоты



15 В трехгорлую колбу емкостью 1 л добавляли 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин (50 г; 275,42 ммоль) и тетрагидрофуран (600 мл). Реакционный раствор охлаждали до -50°C в атмосфере азота. К реакционному раствору медленно по каплям добавляли диизопропиламид лития (206,6 мл; 413,13 ммоль) и по завершении добавления перемешивали в течение 2 часов. Взвешивали сухой лед (750 г), реакционный раствор выливали в контейнер, содержащий сухой лед, и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов; результаты TLC показали, что исходные вещества полностью прореагировали. К реакционному раствору добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (200 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли воду (200 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органическую фазу

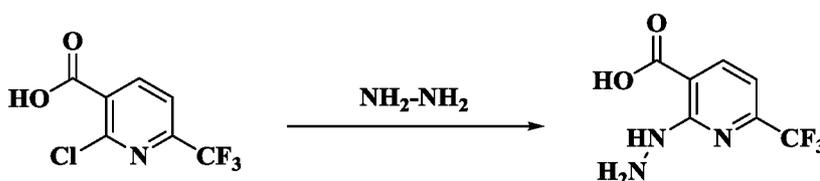
промывали водой (200 мл×3) и водные фазы собирали. Значение pH водной фазы доводили до 2, используя 4 М раствор соляной кислоты, и экстрагировали этилацетатом (500 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали путем растирания в дихлорметане (100 мл), получая 2-хлор-6-трифторметилникотиновую кислоту (32 г; белое твердое вещество); выход: 51,5%; чистота по данным HPLC: 95,0%.

MS (ESI (электрораспылительная ионизация))  $m/z$ : 226,55  $[M+1]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta/\text{млн}^{-1}$  12.67 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7.68 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H).

### Промежуточное соединение 2

#### Получение 2-гидразинил-6-(трифторметил)никотиновой кислоты



В реакционную колбу последовательно добавляли при перемешивании гидразина гидрат (210 мл) и 2-хлор-6-(трифторметил)никотиновую кислоту (30 г; 0,133 моль), получая прозрачный раствор. Реакционную колбу нагревали в масляной бане, пока внутренняя температура не достигала 75-80°C, реакцию проводили в течение 12-16 часов, и исходные вещества прореагировали полностью. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, охлаждали в бане с ледяной водой и pH доводили до 4-5, используя 1 н. раствор HCl. Большое количество желтого твердого вещества выпадало в осадок, и эту смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре дважды промывали водой. Осадок на фильтре сушили под вакуумом до постоянной массы, получая желтое твердое вещество; масса (m) = 26,3 г; выход: 89,4%; чистота твердого вещества по данным HPLC: 99,1%.

MS (ESI)  $m/z$ : 222,14  $[M+1]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta/\text{млн}^{-1}$  12.67 (s, 1H), 10.27 (m, 1H), 7.82 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7.70 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4.61 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 3**  
**Получение этилцианопирувата натрия**

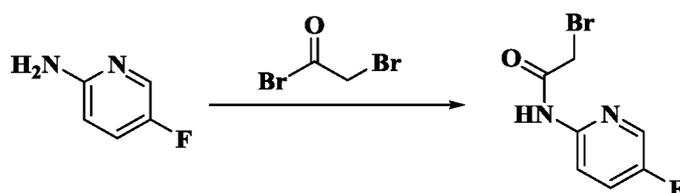


При перемешивании в атмосфере азота добавляли этилат натрия (450 мл; массовая доля 20%) и охлаждали до 0-5°C в бане с ледяной водой. В реакционный раствор в течение 30 минут добавляли диэтилоксалат (96,6 г; 0,66 моль) (имел место экзотермический эффект) и перемешивали в течение 20-30 минут. В реакционный раствор добавляли ацетонитрил (27,1 г; 0,66 моль), и эта система превращалась в прозрачный раствор. Реакционный раствор нагревали до 35°C в масляной бане и проводили взаимодействие в течение 20-24 часов, затем наблюдали постепенное выпадение в осадок больших количеств твердого вещества. Нагревание прекращали. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали при 20-25°C, получая беловатое твердое вещество. Осадок на фильтре промывали 100 мл охлажденного на льду этанола и сушили под вакуумом до постоянной массы; m = 80 г; выход: 74%.

MS (ESI) m/z: 140,11 [M-Na]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ/млн<sup>-1</sup> 7.52 (s, 1H), 4.01 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1.18 (m, 3H).

**Промежуточное соединение 4**  
**Получение 2-бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида**



В реакционную колбу емкостью 500 мл при перемешивании и в атмосфере азота добавляли 2-амино-5-фторпиридин (25 г; 0,223 моль) и THF (250 мл). Температуру выдерживали при 20°C-25°C и добавляли DIPEA (37,4 г; 0,289 моль). По каплям добавляли бромацетилбромид (49,5 г; 0,245 моль), наблюдали выпадение в осадок большого количества соли, и окраска раствора становилась более темной. По завершении добавления проводили взаимодействие в течение 1 часа, при этом исходные вещества прореагировали полностью. Реакционный раствор выливали в 500 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Органические фазы объединяли, один раз промывали 150 мл воды и один раз

150 мл рассола и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 100 мл этилацетата. По каплям добавляли 100 мл *n*-гептана и перемешивали для осуществления кристаллизации. Смесь фильтровали при пониженном давлении, получая беловатое твердое вещество, которое сушили под вакуумом до постоянной массы;  $m = 31,8$  г; выход: 61,2%; чистота по данным HPLC: 98,6%.

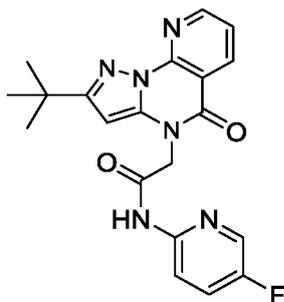
MS (ESI)  $m/z$ : 234,04  $[M+1]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta/\text{млн}^{-1}$  10.92 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 4.36 (m, 2H).

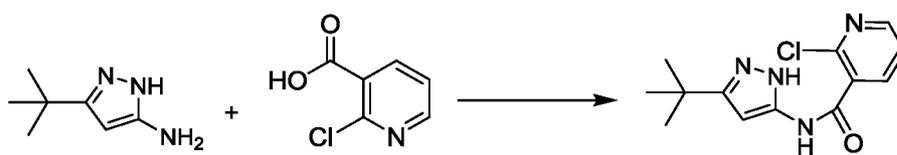
10

### Пример 1

#### 2-(2-(*трет*-бутил)-5-оксопирозоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



15 Стадия 1. Получение N-(3-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-5-ил)-2-хлорникотинамида

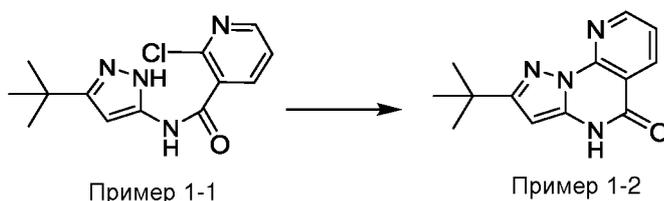


Пример 1-1

К раствору 2-хлорникотиновой кислоты (1,57 г; 9,96 ммоль) в DMF (30 мл) последовательно в условиях ледяной бани добавляли 3-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-5-амин (2,77 г; 19,93 ммоль), DIPEA (6,2 г; 49,8 ммоль) и NATU (5,4 г; 0,144 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа. Смесь обрабатывали, получая соединение из примера 1-1 (2,5 г; 90%).

MS  $m/z$  (ESI): 279,7  $[M+H]^+$ .

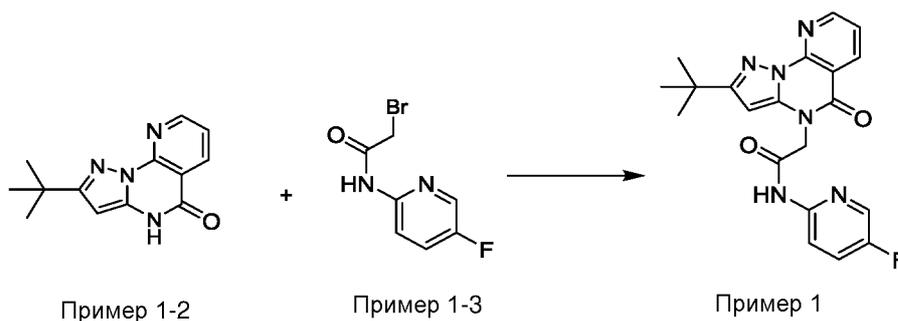
Стадия 2. Получение 2-(*трет*-бутил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-5(4H)-она



К раствору соединения из примера 1-1 (2,5 г; 8,97 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли карбонат калия (1,61 г; 11,66 ммоль) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) (150,9 мг; 1,35 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь обрабатывали, получая соединение из примера 1-2 (2,1 г; 97%).

MS m/z (ESI): 279,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Получение 2-(2-(*трет*-бутил)-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида



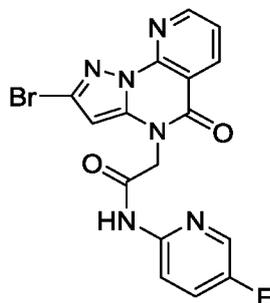
К раствору соединения из примера 1-2 (1,5 г; 6,19 ммоль) в DMF (30 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (4,28 г; 30,96 ммоль) и соединение из примера 1-3 (4,33 г; 18,57 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали, затем добавляли воду. Осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом и очищали, получая соединение из примера 1 (656 мг; выход: 27%).

MS m/z (ESI): 395,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 8.80-8.78 (m, 1H), 8.47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8.30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8.01-7.94 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8,0; 4,8 Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.26 (s, 9H).

## Пример 2

## 2-(2-Бром-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



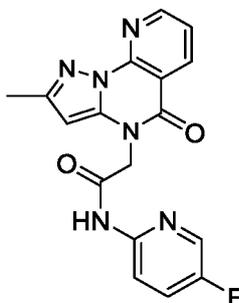
5 Соединение из примера 2 синтезировали в соответствии со способом из примера 1. Целевое соединение (500 мг; выход: 68%) получали, заменяя 3-(*tert*-бутил)-1H-пиразол-5-амин на 3-бром-1H-пиразол-5-амин.

MS m/z (ESI): 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 9.85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8.40 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.52 (s, 2H).

## Пример 3

## N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(2-метил-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид

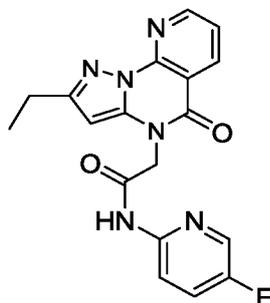


15

Соединение из примера 3 синтезировали в соответствии со способом из примера 1. Целевое соединение (20 мг; выход: 26%) получали, заменяя 3-(*tert*-бутил)-1H-пиразол-5-амин на 3-метил-1H-пиразол-5-амин.

MS m/z (ESI): 353,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 4

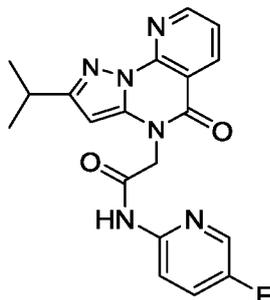
**N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(2-этил-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид**

5 Соединение из примера 4 синтезировали в соответствии со способом из примера 1. Целевое соединение (15 мг; выход: 36%) получали, заменяя 3-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-5-амин на 3-этил-1H-пиразол-5-амин.

MS m/z (ESI): 367,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 5

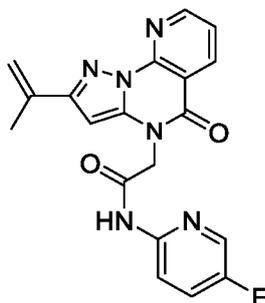
10 **N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(2-изопропил-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид**



15 Соединение из примера 5 синтезировали в соответствии со способом из примера 1. Целевое соединение (15 мг; выход: 36%) получали, заменяя 3-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-5-амин на 3-изопропил-1H-пиразол-5-амин.

MS m/z (ESI): 381,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 6

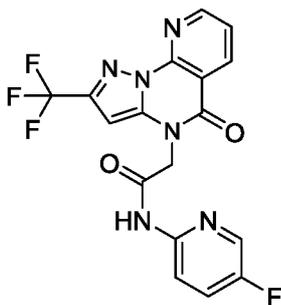
**N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(2-изопропенил-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид**

5 Соединение из примера 2 (100 мг; 0,24 ммоль), изопропенилбороновую кислоту (41,2 мг; 0,48 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия с дихлорметаном (19,2 мг; 0,024 ммоль) и карбонат цезия (232,8 мг; 0,72 ммоль) перемешивали в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) при 100°С в условиях облучения микроволнами в течение 1 часа. Реакционный раствор  
10 концентрировали досуха путем выпаривания на роторном испарителе и очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией, получая соединение из примера 6 (54 мг; выход: 60%).

MS m/z (ESI): 379,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 7

15 **N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(5-оксо-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид**



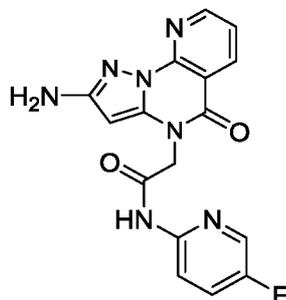
Соединение из примера 7 синтезировали в соответствии со способом из примера 1. Целевое соединение (15 мг; выход: 36%) получали, заменяя 3-(*tert*-  
20 бутил)-1H-пиразол-5-амин на 3-трифторметил-1H-пиразол-5-амин.

MS m/z (ESI): 407,3 [M+H]<sup>+</sup>.

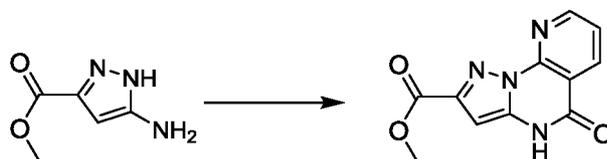
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 8,0; 1,6 Гц, 1H), 8.65 (dd, J = 8,0; 1,6 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.02 (s, 2H).

## Пример 8

## 2-(2-Амино-5-оксопирозоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5 Стадия 1. Получение метил-5-оксо-4,5-дигидропирозоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-2-карбоксилата

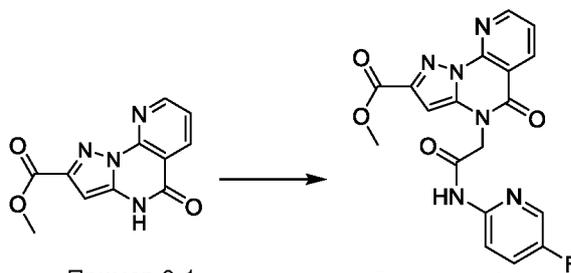


Пример 8-1

Способ синтеза соединения из примера 8-1 соответствовал способу синтеза соединения из примера 1-2. Соединение из примера 8-1 (500 мг; 73%) получали, заменяя 3-(*трет*-бутил)-1Н-пирозол-5-амин на метил-5-амино-1Н-пирозол-3-карбоксилат.

MS: m/z (ESI): 245,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Стадия 2. Получение метил-4-(2-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-оксо-4,5-дигидропирозоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-2-карбоксилата



Пример 8-1

Пример 8-2

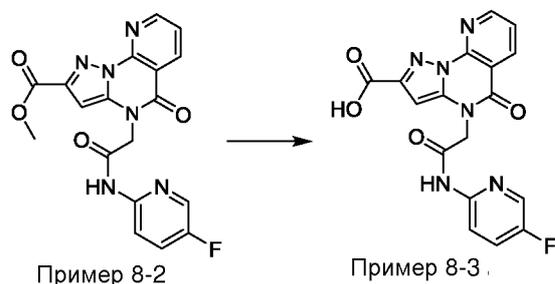
15

Способ синтеза соединения из примера 8-2 соответствовал способу синтеза соединения из примера 1. Указанное в заголовке соединение из примера 8-2 (500 мг; 51%) получали, используя соединение из примера 8-1 в качестве исходного вещества.

20

MS m/z (ESI): 397,3 [M+H]<sup>+</sup>.

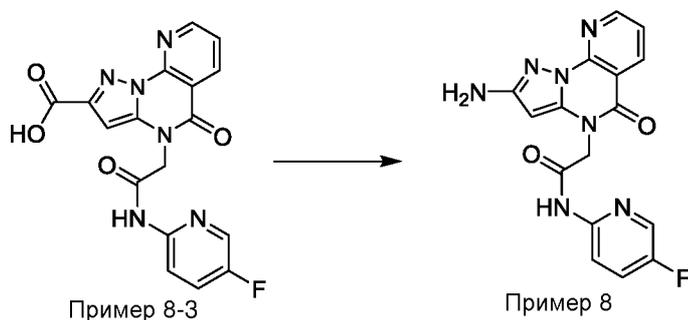
Стадия 3. Получение 4-(2-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-2-карбоновой кислоты



Раствор LiOH (519 мг; 12,36 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к раствору соединения из примера 8-2 (490 мг; 1,24 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем pH доводили примерно до 3, используя 1 М раствор HCl. Раствор концентрировали досуха, получая соединение из примера 8-3 (470 мг; 99%).

MS m/z (ESI): 383,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Получение 2-(2-амино-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида

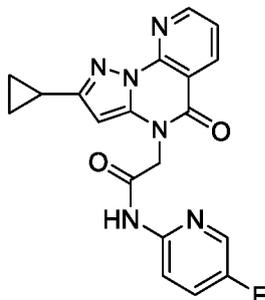


К раствору соединения из примера 8-3 (450 мг; 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), Et<sub>3</sub>N (33 мкл; 0,24 ммоль) и реагента BOP (598 мг; 1,35 ммоль) добавляли аммиак и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли азид натрия (160 мг; 2,46 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (786 мг; 2,46 ммоль) и реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли 1,4-диоксаном (12 мл), затем добавляли 2 М водный раствор H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 мл) и нагревали при 100°C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали, остатки разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали. Полученные остатки очищали колоночной хроматографией, получая соединение из примера 8 (360 мг; 86%).

MS m/z (ESI): 354,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 9

#### 2-(2-Циклопропил-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

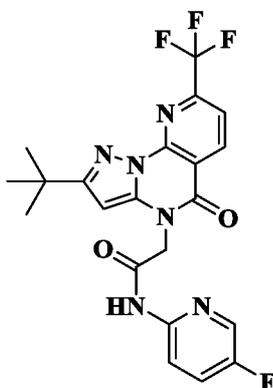
Способ синтеза соединения из примера 9 соответствовал способу синтеза соединения из примера 6. Указанное в заголовке соединение из примера 9 (8 мг; 51%) получали, заменяя изопропенилбороновую кислоту на циклопропилбороновую кислоту.

10

MS m/z (ESI): 378,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 10

#### 2-(2-(*трет*-Бутил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



15

Способ синтеза соединения из примера 10 соответствовал способу синтеза соединения из примера 1. Указанное в заголовке соединение из примера 10 (25 мг; 46%) получали, используя 2-хлор-6-трифторметилникотиновую кислоту в качестве исходного вещества.

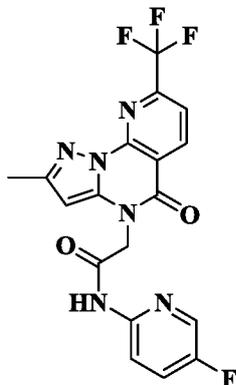
MS m/z (ESI): 463,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.38 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

## Пример 11

## N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(2-метил-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид



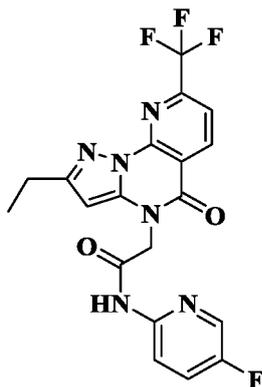
5           Способ синтеза соединения из примера 11 соответствовал способу синтеза соединения из примера 2. Получали указанное в заголовке соединение из примера 11 (18 мг; 30%).

MS m/z (ESI): 421,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10           <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

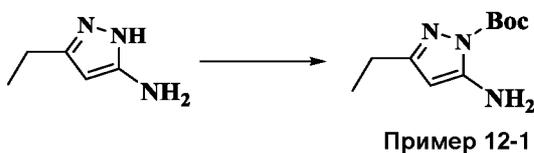
## Пример 12

## 2-(2-Этил-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



15

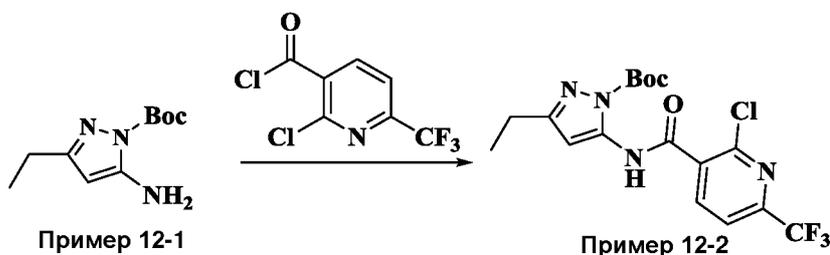
Стадия 1. Получение *tert*-бутил-5-амино-3-этил-1H-пиразол-1-карбоксилата



3-Этил-1Н-пиразол-5-амин (2,0 г; 18,0 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (50 мл), затем добавляли триэтиламин (2,2 г; 21,6 ммоль) и ди-*tert*-бутилдикарбонат (4,7 г; 21,6 ммоль). В реакционном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор последовательно промывали водой (50 мл×2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/дихлорметан, 0-20%), получая указанный в заголовке продукт из примера 12-1 (3,4 г); выход: 89,5%.

MS: m/z (ESI): 212,1 [M+H]<sup>+</sup>.

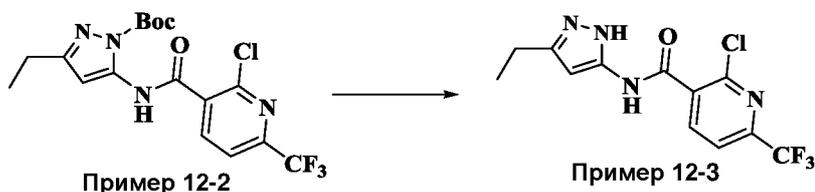
Стадия 2. Получение *tert*-бутил-5-амино-3-этил-1Н-пиразол-1-карбоксилата



Соединение из примера 12-1 (3,4 г; 16,1 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (60 мл), затем добавляли триэтиламин (5,4 г; 53,1 ммоль). По каплям в атмосфере азота при 0°C добавляли свежеприготовленный раствор (50 мл) 2-хлор-6-(трифторметил)никотиноилхлорида (4,3 г; 17,7 ммоль) в дихлорметане. По завершении добавления в реакционном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор последовательно промывали водой (200 мл×2) и насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир, 0-20%), получая соединение из примера 12-2 (2,6 г), выход: 38,2%.

MS: m/z (ESI): 319,1 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

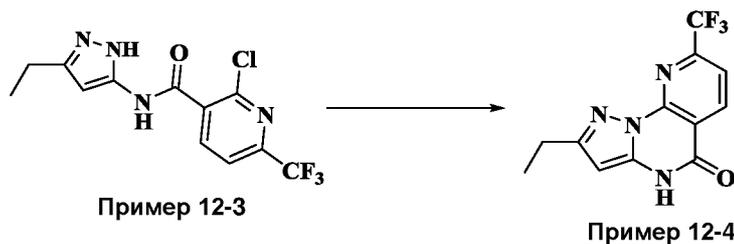
Стадия 3. Получение N-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-хлор-6-(трифторметил)никотинамида



Соединение из примера 12-2 (2,6 г; 6,2 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (10 мл), затем добавляли раствор (4 М; 20 мл) соляной кислоты в диоксане. В реакционном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор непосредственно концентрировали досуха путем выпаривания на роторном испарителе, получая соединение из примера 12-3 (1,9 г), выход: 96,0%.

MS: m/z (ESI): 319,0 [M+H]<sup>+</sup>.

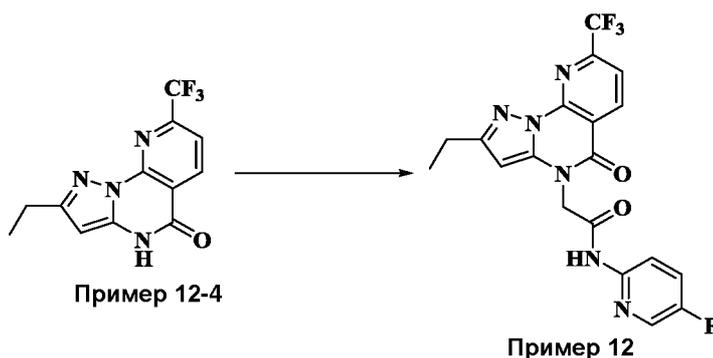
Стадия 4. 2-Этил-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-5(4H)-он



Соединение из примера 12-3 (1,9 г; 6,0 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), затем добавляли карбонат калия (2,5 г; 18,0 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 120°C и взаимодействие осуществляли в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и использовали непосредственно на следующей стадии.

MS: m/z (ESI): 283,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. 2-(2-Этил-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



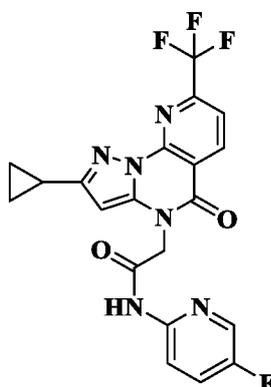
В реакционный раствор соединения из примера 12-4 (1,0 г; 3,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (1,5 г; 10,6 ммоль) и 2-бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (0,99 г; 4,2 ммоль) и взаимодействие осуществляли при 40°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в 300 мл воды и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (200 мл×2) и насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт перекристаллизовывали из этилацетата, получая соединение из примера 12.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.70 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1.25 (t, J = 7,6 Гц, 3H).

MS m/z (ESI): 435,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 13

#### 2-(2-Циклопропил-5-оксо-8-(трифторметил)пирозоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



Способ синтеза соединения из примера 13 соответствовал способу синтеза соединения из примера 1. Получали указанное в заголовке соединения из примера 13 (17 мг; 28%).

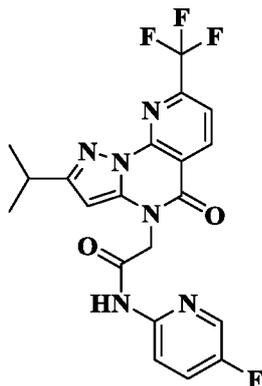
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.05 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.98 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H).

MS  $m/z$  (ESI): 447,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

#### Пример 14

**N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(2-изопропил-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид**



Способ синтеза соединения из примера 14 соответствовал способу синтеза соединения из примера 4. Получали указанное в заголовке соединение из примера 14 (10 мг; 22%).

MS  $m/z$  (ESI): 449,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.79 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

15

#### Пример 15

**Получение 2-(2-бром-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида**

Стадия 1. Получение *tert*-бутил-5-амино-3-бром-1H-пиразол-1-карбоксилата



Пример 15-1

3-Бром-1H-пиразол-5-амин (10,0 г; 61,7 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (100 мл), затем добавляли триэтиламин (7,48 г; 74,1 ммоль) и ди-*tert*-бутилдикarbonат (16,0 г; 74,1 ммоль). В реакционном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор последовательно промывали водой (50 мл $\times$ 2) и

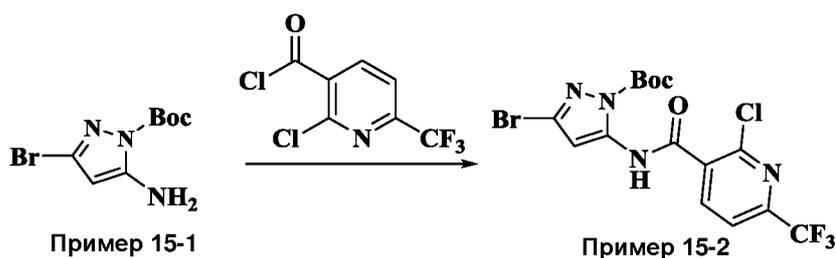
25

насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат/дихлорметан, 0-20%), получая указанный в заголовке продукт *tert*-бутил-5-амино-3-бром-1H-пиразол-1-карбоксилат из примера 15-1 (14,5 г); выход: 89,5%.

MS:  $m/z$  (ESI): 262,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.62 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 1.56 (s, 9H).

Стадия 2. Получение *tert*-бутил-5-амино-3-бром-1H-пиразол-1-карбоксилата

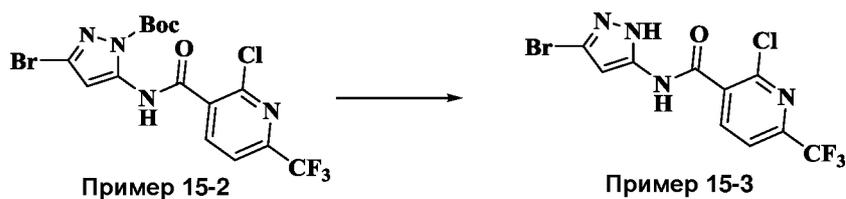


*tert*-Бутил-5-амино-3-бром-1H-пиразол-1-карбоксилат из примера 15-1 (14,5 г; 55,3 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (200 мл), затем добавляли триэтиламин (18,5 г; 183 ммоль). По каплям в атмосфере азота при 0°С добавляли свежеприготовленный раствор (50 мл) 2-хлор-6-(трифторметил)никотиноилхлорида (13,0 г; 61,0 ммоль) в дихлорметане. По завершении добавления в реакционном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор последовательно промывали водой (200 мл×2) и насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир, 0-20%), получая *tert*-бутил-5-амино-3-бром-1H-пиразол-1-карбоксилат из примера 15-2 (9,5 г), выход: 38,2%.

MS:  $m/z$  (ESI): 371,0  $[M-Boc+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

Стадия 3. Получение N-(3-бром-1H-пиразол-5-ил)-2-хлор-6-(трифторметил)никотинамида



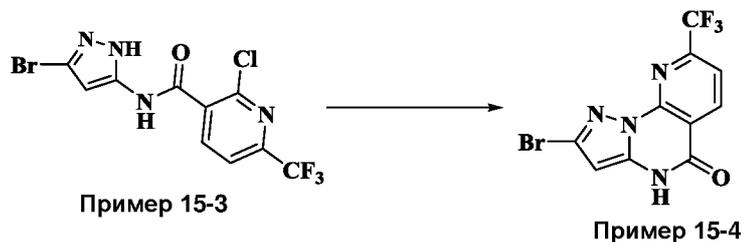
трет-Бутил-5-амино-3-бром-1H-пиразол-1-карбоксилат из примера 15-2 (8,0 г; 17,1 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл), затем добавляли раствор (4 М; 40 мл) соляной кислоты в диоксане. В реакционном

5 растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор непосредственно концентрировали досуха путем выпаривания на роторном испарителе, получая N-(3-бром-1H-пиразол-5-ил)-2-хлор-6-(трифторметил)никотинамид из примера 15-3 (6,2 г), выход: 98,4%.

MS: m/z (ESI): 368,9 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H).

Стадия 4. Получение 2-бром-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-5(4H)-она

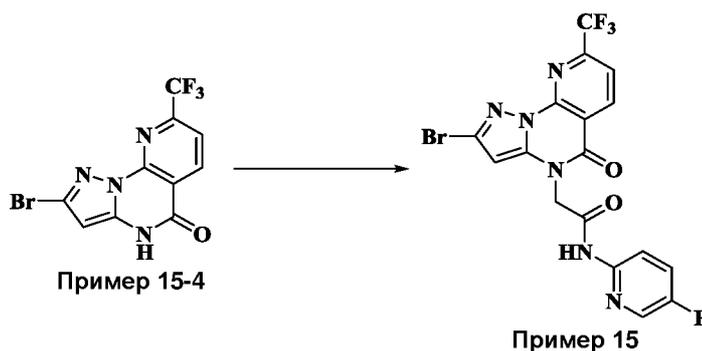


15 N-(3-Бром-1H-пиразол-5-ил)-2-хлор-6-(трифторметил)никотинамид из примера 15-3 (6,2 г; 16,8 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (80 мл), затем добавляли карбонат калия (6,96 г; 50,4 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 120°C и взаимодействие осуществляли в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и использовали

20 непосредственно на следующей стадии.

MS: m/z (ESI): 333,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. Получение 2-(2-бром-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида



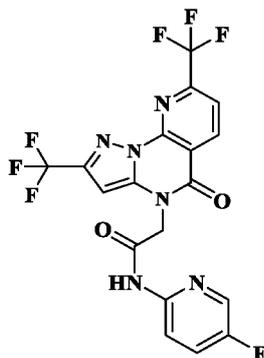
В реакционный раствор 2-бром-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-5(4H)-она из примера 15-4 (NA; 16,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (80 мл) добавляли карбонат калия (6,96 г; 50,4 ммоль) и 2-бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (4,7 г; 20,2 ммоль) и взаимодействие осуществляли при 40°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в 300 мл воды и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (200 мл×2) и насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт перекристаллизовывали из этилацетата, получая указанный в заголовке продукт 2-(2-бром-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид из примера 15.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.96 (s, 2H).

MS m/z (ESI): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 16

**N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(5-оксо-2,8-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид**



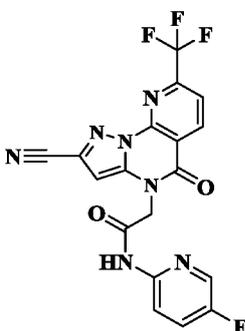
Способ синтеза соединения из примера 16 соответствовал способу синтеза соединения из примера 1. Получали указанное в заголовке соединение из примера 16 (10 мг; 33%).

MS m/z (ESI): 475,3 [M+H]<sup>+</sup>.

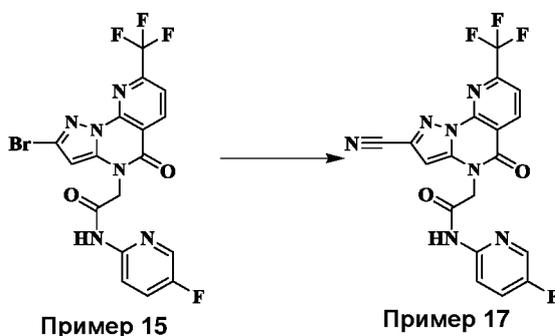
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.07 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8.19 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8.14-7.98 (m, 1H), 7.76 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H).

### Пример 17

#### 2-(2-Циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



Стадия 1. Получение 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида



Соединение из примера 15 (300 мг; 0,619 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (300 мг; 2,56 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20 мг; 0,022 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 мг; 0,036 ммоль) и порошок Zn (10 мг; 0,154 ммоль) растворяли в DMA (10 мл) при комнатной температуре, после чего продували азот в течение 2 минут. Реакционный раствор нагревали микроволнами до 140°C и взаимодействие осуществляли в течение 8 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу дважды промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной HPLC

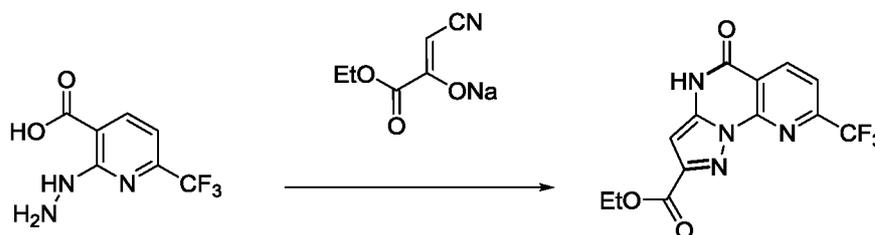
(муравьиная кислота (FA)), получая 100 мг указанного в заголовке соединения (выход: 38%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.92 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.01 (s, 2H).

MS m/z (ESI): 432,3 [M+H] $^+$ .

Указанное в заголовке соединение также может быть получено приведенным далее способом.

Стадия 1. Получение этил-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-2-карбоксилата



В реакционную колбу добавляли этилцианопируват натрия (17,7 г; 0,108 моль) и диоксан (200 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Твердые вещества оставались нерастворенными. Добавляли при 20-25°C раствор соляной кислоты в диоксане (4 моль/л; 68 мл; 0,27 моль) и перемешивали в течение 15-30 минут. Добавляли исходное вещество 2-гидразинил-6-(трифторметил)никотиновую кислоту (20 г; 0,09 моль), реакционный раствор нагревали до 105-110°C в масляной бане и взаимодействие осуществляли в течение 24 часов. По каплям добавляли 400 мл воды (1,5 объема по отношению к объему органического растворителя), и коричневое твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали, используя 400 мл воды. Полученный неочищенный продукт добавляли к метанолу (100 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и фильтровали, получая белое твердое вещество; m = 12,5 г; выход: 40,3%; чистота по данным HPLC: 99,2%.

MS (ESI) m/z: 327,24 [M+1] $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ /млн $^{-1}$  12.68 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 1.34-1.38 (m, 3H).

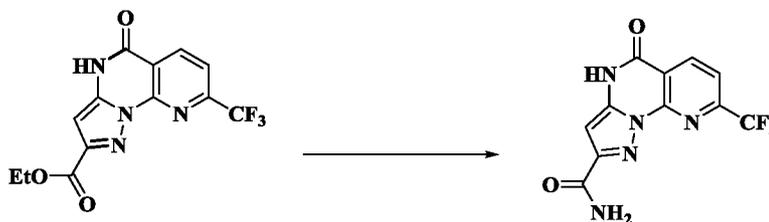
Этил-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-2-карбоксилат также может быть получен приведенным далее способом.

В реакционную колбу добавляли этилцианопируват натрия (35,4 г; 0,22 моль) и N,N-диметилформаид (400 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Твердые вещества оставались нерастворенными. Температуру поддерживали при 0-10°C и добавляли раствор соляной кислоты в диоксане (4 моль/л; 135 мл; 0,54 моль), затем добавляли исходное вещество 2-гидразинил-6-(трифторметил)никотиновую кислоту (40 г; 0,18 моль). Реакционный раствор нагревали до 105-110°C в масляной бане и взаимодействие осуществляли в течение 24 часов. По каплям добавляли 800 мл воды (1,5 объема по отношению к объему органического растворителя), и коричневое твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали, используя 800 мл воды. Полученный неочищенный продукт добавляли к метанолу (200 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и фильтровали, получая белое твердое вещество; m = 33 г; выход: 56,2%; чистота по данным HPLC: 99,4%.

MS (ESI) m/z: 327,24 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ/млн<sup>-1</sup> 12.68 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 1.34-1.38 (m, 3H).

Стадия 2. Получение 2-карбоксамид-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидина



20

В одnogорлую колбу емкостью 500 мл добавляли при 25°C и перемешивании этил-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-2-карбоксилат (11,5 г; 35,3 ммоль) и водный раствор аммиака (120 мл), и желтые твердые вещества оставались нерастворенными. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48-60 часов, и исходные вещества прореагировали полностью. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и растирали с 120 мл метанола в течение 1 часа. Раствор охлаждали до 0-5°C в бане с ледяной водой, перемешивали в течение 30 минут и фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством охлажденного во льду метанола, получая светло-желтое

30

твердое вещество, которое сушили при пониженном давлении до постоянной массы; масса (m) = 8,9 г; выход: 85,0%; чистота по данным HPLC: 98,6%.

MS (ESI) m/z: 298,20 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ/млн<sup>-1</sup> 11.68 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8,0 Гц, 1H),  
5 8.01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.18 (s, 1H).

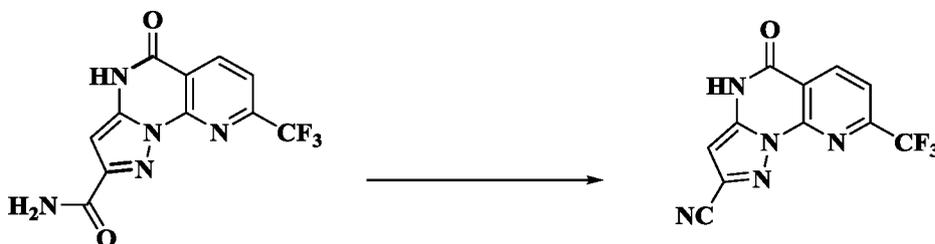
2-Карбоксамид-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин также может быть получен приведенным далее способом.

В одnogорлую колбу емкостью 500 мл добавляли при 25°C и перемешивании  
10 этил-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-2-карбоксилат (11,5 г; 35,3 ммоль), раствор аммиака в метаноле (7 моль/л; 115 мл) и водный раствор аммиака (58 мл), и желтые твердые вещества оставались нерастворенными. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48-60 часов, и исходные вещества прореагировали полностью. Реакционный раствор  
15 концентрировали при пониженном давлении и растирали с 120 мл метанола в течение 1 часа. Раствор охлаждали до 0-5°C в бане с ледяной водой, перемешивали в течение 30 минут и фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством охлажденного во льду метанола, получая светло-желтое твердое вещество, которое сушили при  
20 пониженном давлении до постоянной массы; масса (m) = 9,1 г; выход: 87,0%; чистота по данным HPLC: 99,0%.

MS (ESI) m/z: 298,20 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ/млн<sup>-1</sup> 11.68 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8,0 Гц, 1H),  
8.01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.18 (s, 1H).

25 Стадия 3. Получение 2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидина



В реакционную колбу емкостью 250 мл добавляли при перемешивании в  
атмосфере азота 2-карбоксамид-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-  
30 дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин (6,2 г; 0,021 моль) и N,N-диметилформаид (62 мл), затем добавляли пиридин (4,9 г; 0,062 моль).

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

Реакционный раствор охлаждали в бане с ледяной водой и выдерживали при 0°C-5°C. По каплям добавляли оксихлорид фосфора (8 г; 0,052 моль), и реакционная система превращалась в серую мутную жидкость. По завершении добавления баню с ледяной водой удаляли. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры, взаимодействие осуществляли в течение 1-2 часов, и исходные вещества полностью прореагировали. Реакционный раствор охлаждали в бане с ледяной водой, затем добавляли 186 мл воды. Раствор перемешивали в течение 20-30 минут и фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали водой, получая беловатое твердое вещество. Влажный продукт переносили в одnogорлую колбу емкостью 250 мл, тщательно растворяли в 60 мл N,N-диметилформамида и фильтровали для удаления механических примесей. По каплям добавляли 180 мл воды. Раствор охлаждали в бане с ледяной водой и перемешивали в течение 30 минут. Смесь фильтровали при пониженном давлении, получая беловатое твердое вещество, которое сушили под вакуумом до постоянной массы, масса (m) = 4,7 г; выход: 80,7%; чистота по данным HPLC: 99,0%.

MS (ESI) m/z: 280,18 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ/млн<sup>-1</sup> 12.86 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H).

2-Циано-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин также может быть получен приведенным далее способом.

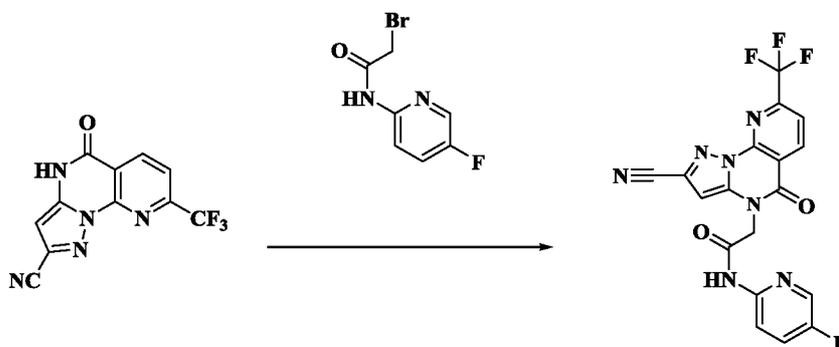
В реакционную колбу емкостью 500 мл добавляли при перемешивании в атмосфере азота 2-карбоксамид-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин (15 г; 0,05 моль) и тетрагидрофуран (150 мл), затем добавляли пиридин (11,9 г; 0,15 моль). Реакционный раствор охлаждали в бане с ледяной водой и выдерживали при 0°C-5°C. По каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (26,3 г; 0,125 моль), и реакционная система превращалась в серую мутную жидкость. По завершении добавления баню с ледяной водой удаляли. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры, взаимодействие осуществляли в течение 1-2 часов, и исходные вещества прореагировали полностью. Реакционный раствор охлаждали в бане с ледяной водой, затем добавляли 450 мл воды. Раствор перемешивали в течение 20-30 минут и фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали водой, получая беловатое твердое вещество. Влажный продукт переносили в одnogорлую колбу емкостью 500 мл, тщательно растворяли в

145 мл N,N-диметилформамида и фильтровали для удаления механических примесей. По каплям добавляли 435 мл воды. Раствор охлаждали в бане с ледяной водой и перемешивали в течение 30 минут. Смесь фильтровали при пониженном давлении, получая беловатое твердое вещество, которое сушили под вакуумом до постоянной массы, масса (m) = 12,2 г; выход: 87,1%; чистота по данным HPLC: 99,0%.

MS (ESI) m/z: 280,18 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ/млн<sup>-1</sup> 12.86 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H).

10 Стадия 4. Получение 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида



В трехгорлую колбу емкостью 500 мл добавляли 2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин (6,0 г; 0,0215 моль) и N,N-диметилформамид (60 мл) перемешивали до растворения, затем добавляли карбонат калия (5,9 г; 0,043 моль). 2-Бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (5,0 г; 0,0215 моль) растворяли в DMF (30 мл) и по каплям добавляли в данную реакционную систему. Реакционный раствор нагревали до 45°C, перемешивали в течение 1-2 часов, и исходные вещества прореагировали полностью. Нагревание прекращали и реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (135 мл), большое количество твердого вещества выпадало в осадок, и смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре дважды промывали водой. Неочищенный продукт растворяли в смеси 3:1 DCM/ацетон (250 мл), затем добавляли активированный уголь (0,5 г) и безводный сульфат натрия (15 г) и перемешивали при 40°C в течение 30 минут. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, остаток растворяли в 50 мл ацетона и концентрировали досуха. Добавляли 100 мл ацетона, раствор нагревали до 65°C, вызывая дефлегмацию, а твердое вещество по-прежнему не

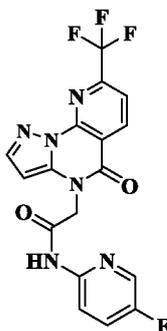
растворялось полностью. По каплям добавляли 200 мл *n*-гептана, раствор нагревали и перемешивали в течение 1 часа. Нагревание прекращали, раствор естественным образом охлаждался до комнатной температуры, и его перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали, получая беловатое твердое  
 5 вещество, которое сушили под вакуумом до постоянной массы, масса (m) = 8,0 г; выход: 86,4%; чистота по данным HPLC: 99,2%.

MS (ESI) m/z: 432,31 [M+1]<sup>+</sup>.

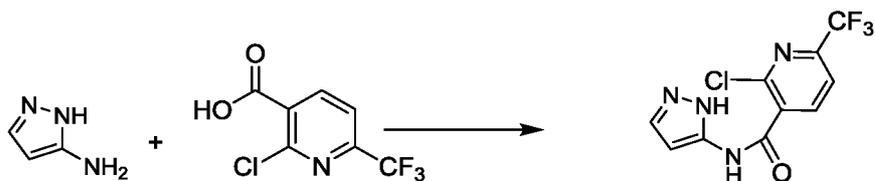
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ/млн<sup>-1</sup> 11.06 (s, 1H), 8.92 (d, J = 8,0 Гц, 1H),  
 8.36 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.05 (m, 1H). 7.76 (m, 1H), 7.24 (s, 1H),  
 10 5.01 (m, 2H).

### Пример 18

#### N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид



15 Стадия 1. Получение N-(1H-пиразол-5-ил)-2-хлор-никотинамида

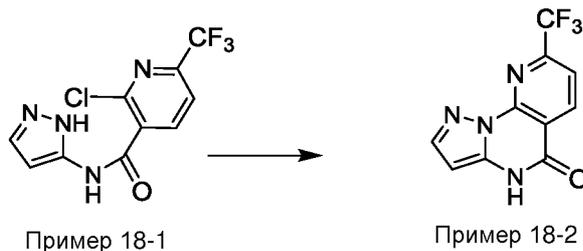


Пример 18-1

К раствору 2-хлорникотиновой кислоты (1,57 г; 9,96 ммоль) в DMF (30 мл) последовательно добавляли 1H-пиразол-5-амин (1,66 г; 19,93 ммоль), DIPEA (6,2 г; 49,8 ммоль) и HATU (5,4 г; 0,144 ммоль) в условиях ледяной бани. Ледяную баню  
 20 удаляли и реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа. Смесь обрабатывали, получая соединение из примера 18-1 (2,0 г; 90%).

MS m/z (ESI): 291,0 [M+H]<sup>+</sup>.

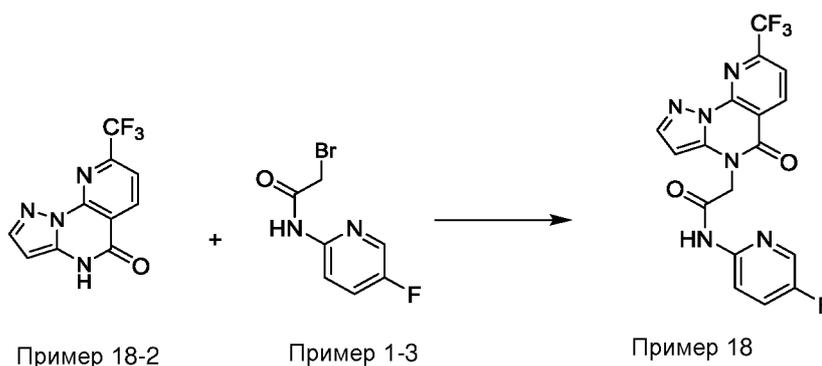
Стадия 2. Получение пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-5(4H)-она



К раствору соединения из примера 18-1 (2,0 г; 8,97 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли карбонат калия (1,61 г; 11,66 ммоль) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) (150,9 мг; 1,35 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь обрабатывали, получая соединение из примера 18-2 (1,6 г; 97%).

MS m/z (ESI): 255,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Получение 2-(2-(*трет*-бутил)-5-оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида



10

К раствору соединения из примера 18-2 (1,5 г; 8,06 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли карбонат калия (2,23 г; 16,11 ммоль) и соединение из примера 1-3 (2,25 г; 9,67 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали, затем добавляли воду. Осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом и очищали, получая соединение из примера 18 (2,1 г; выход: 78%).

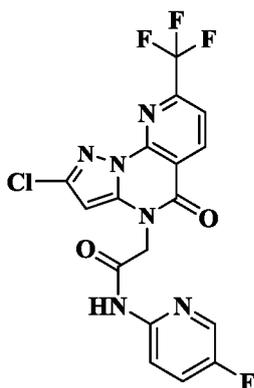
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.00 (s, 2H).

20

MS m/z (ESI): 407,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 19

#### 2-(2-Хлор-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



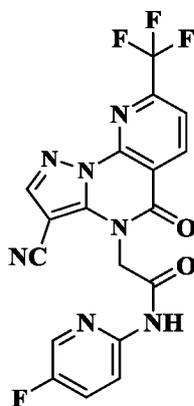
Соединение из примера 19 синтезировали в соответствии со способом из примера 1. Целевое соединение (31 мг; выход: 26%) получали, заменяя 3-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-5-амин на 3-хлор-1H-пиразол-5-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15-7.99 (m, 2H), 7.76 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.96 (s, 2H).

MS m/z (ESI): 441,7 [M+H]<sup>+</sup>.

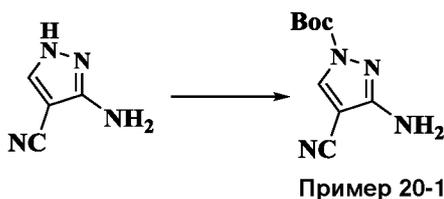
#### Пример 20

2-(3-Циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



Соединение из примера 20 синтезировали в соответствии со способом из примера 1. Целевое соединение получали, заменяя 3-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-5-амин на 4-циано-1H-пиразол-5-амин.

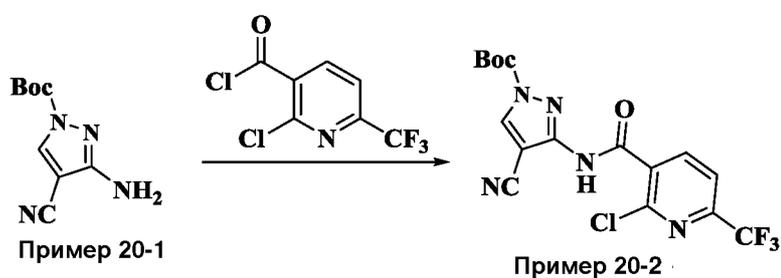
Стадия 1. Получение *трет*-бутил-5-амино-4-циано-1H-пиразол-1-карбоксилата



5-Амино-1Н-пиразол-4-карбонитрил (2,0 г; 18,5 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (40 мл), затем добавляли триэтиламин (3,74 г; 37,0 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (4,44 г; 20,4 ммоль). В реакционном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и переводили в суспензию в петролейном эфире (50 мл), получая указанный в заголовке продукт *трет*-бутил-5-амино-4-циано-1Н-пиразол-1-карбоксилат из примера 20-1 (3,5 г); выход: 90,9%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 1.56 (s, 9H).

10 Стадия 2. Получение *трет*-бутил-5-(2-хлор-6-(трифторметил)никотинамидо)-4-циано-1Н-пиразол-1-карбоксилата

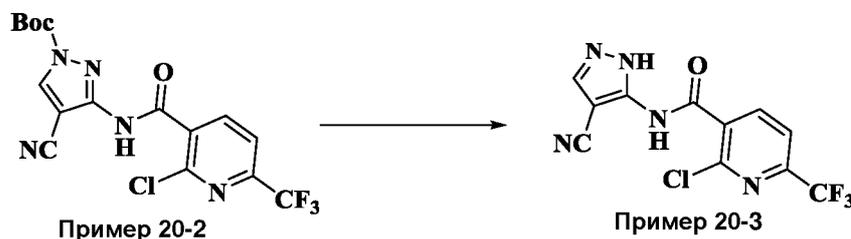


*трет*-Бутил-5-амино-4-циано-1Н-пиразол-1-карбоксилат из примера 20-1 (3,5 г; 16,8 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (50 мл), затем добавляли триэтиламин (5,35 г; 7,37 ммоль). По каплям в атмосфере азота при 0°С добавляли свежеприготовленный раствор (50 мл) 2-хлор-6-(трифторметил)никотиноилхлорида (4,3 г; 17,6 ммоль) в дихлорметане. По завершении добавления в реакционном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор последовательно промывали водой (50 мл×2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир, 0-40%), получая *трет*-бутил-5-(2-хлор-6-(трифторметил)никотинамидо)-4-циано-1Н-пиразол-1-карбоксилат из примера 20-2 (2,8 г); выход: 38,2%.

MS:  $m/z$  (ESI): 432,8  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.87 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8.13 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 1.59 (s, 9H).

Стадия 3. Получение 2-хлор-N-(4-циано-1H-пиразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида

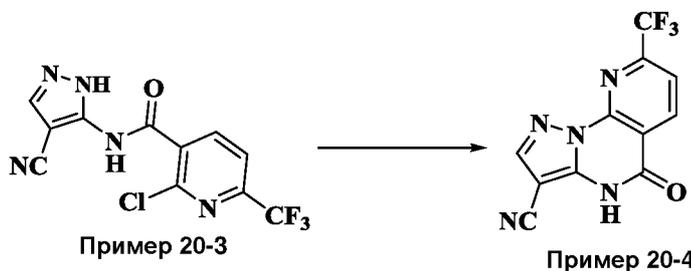


*tert*-Бутил-5-(2-хлор-6-(трифторметил)никотинамидо)-4-циано-1H-

5 пиразол-1-карбоксилат из примера 20-2 (2,8 г; 6,73 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (10 мл), затем добавляли раствор (4 M; 30 мл) соляной кислоты в диоксане. В реакционном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционный раствор непосредственно концентрировали досуха путем выпаривания на роторном испарителе, получая 2-хлор-N-(4-циано-1H-пиразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид из примера 20-3 (2,1 г); выход: 98,8%.

MS: m/z (ESI): 315,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Получение 5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-a]пиридо[3,2-e]пиримидин-3-карбонитрила



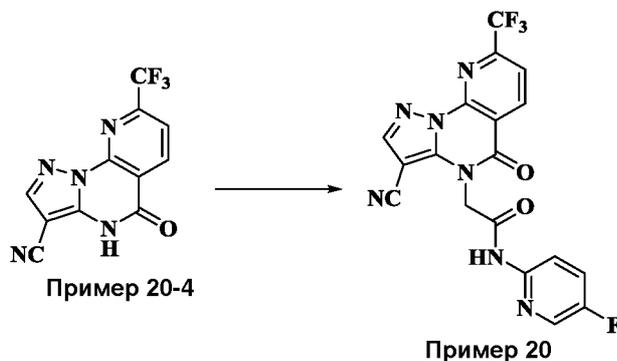
15

2-Хлор-N-(4-циано-1H-пиразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид из примера 20-3 (2,1 г; 6,65 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (40 мл), затем добавляли карбонат калия (1,84 г; 13,3 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 120°C и взаимодействие осуществляли в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, pH доводили до 5-6, используя 1 M раствор соляной кислоты, и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (100 мл×2) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 20 пониженном давлении и переводили в суспензию в этилацетате (15 мл), получая 25

5-оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-3-карбонитрил из примера 20-4 (1,3 г); выход: 69,9%.

MS: m/z (ESI): 279,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Получение 2-(3-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида

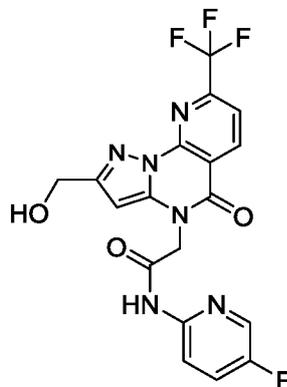


5-Оксо-8-(трифторметил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-3-карбонитрил из примера 20-4 (500 мг; 1,79 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), затем добавляли карбонат калия (371 мг; 2,69 ммоль) и 2-бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (501 мг; 2,15 ммоль). В реакционном растворе осуществляли взаимодействие при 40°С в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл×2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт переводили в суспензию в этилацетате. Полученную маточную жидкость концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой HPLC, получая указанный в заголовке продукт 2-(3-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид из примера 20. MS m/z (ESI): 432,3 [M+H]<sup>+</sup>.

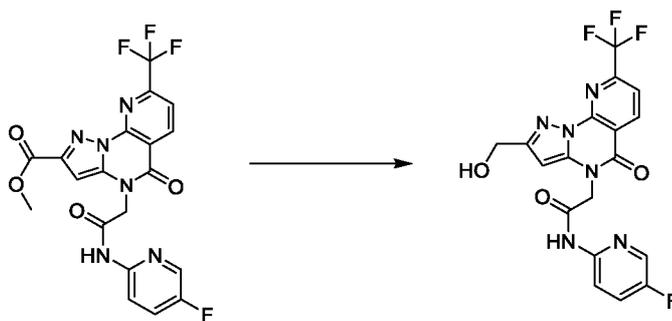
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.2 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8.20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 5.19 (s, 2H).

## Пример 21

**N-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-(2-(гидроксиметил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамид**



- 5 Стадия 1. Получение N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-(гидроксиметил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамида



Пример 21-1

Пример 21

- К раствору соединения из примера 21-1 (100 мг; 0,22 ммоль) (соединение из примера 21-1 синтезировали аналогично соединению из примера 8-2) в THF (2 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М раствор в толуоле; 0,66 мл; 0,66 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ночи. Добавляли раствор сегнетовой соли (1,0 М; 5 мл), затем добавляли этилацетат (5 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре, пока не достигали отделения прозрачной фазы. Органическую фазу 15 отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали, получая целевое соединение (32 мг; выход: 34%).

- 20 MS m/z (ESI): 437,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.56 (s, 2H).

### **Биологический анализ и биологическая оценка**

5 Кроме того, настоящее изобретение будет проиллюстрировано ниже в сочетании с приведенными далее примерами тестирования, которые не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

**Пример тестирования 1. Определение влияния соединений по настоящему изобретению на подвижность ионов кальция в клетках, стабильно экспрессирующих рецепторы 1321N1-hP2X3**

10 Цель эксперимента: определить ингибирующее действие соединений на рецептор 1321N1-hP2X3.

Использованные в эксперименте устройства

15 384-луночный планшет для клеток (Corning; 3712); 384-луночный планшет для соединений (Corning; 3657);

384-луночный используемый в анализе планшет (LABCYTE; P-05525); флуоресцентный лазерный визуализирующий планшетный ридер (FLIPR) (Molecular Devices).

Использованные в эксперименте реагенты:

20 модифицированная Дульбекко среда Игла (DMEM) (Gibco; 11965); фетальная телячья сыворотка (FBS) (Gibco; 10099-141);

гигромицин В (Invitrogen, 10687010); Matrix® (Thermo; 5416);

DMSO (Sigma; D2650); сбалансированный солевой раствор Хенкса (HBSS) (Invitrogen; 14025);

25 2-гидроксиэтил-пиперазин-2-этансульфоновая кислота (HEPES) (Invitrogen; 15630080); пробенецид (Sigma; P8761);

версен (Gibco; 15040066); G418 (Sigma; G5013);

набор для анализа FLIPR® Calcium 4 (Molecular Devices; R8141);

30 α,β-метиленаденозин-5'-трифосфат (α,β-meATP; Sigma; M6517); АТФ-гидролизующий фермент (Sigma; A7646);

стабильно трансфицированная клеточная линия: 1321N1-hP2X3 (поставляемая Shanghai ChemPartner Chemical Research Co., Ltd.).

Метод эксперимента

1. Состав реагентов

35 буфер для анализа: 1x HBSS + 20 mM HEPES;

среда для культивирования клеток: DMEM + 10% FBS + гигромицин В (75 мкг/мл) + G418 (300 мкг/мл);

среда для рассеивания: DMEM + 10% забуференного фосфатом физиологического раствора по Дульбекко (DPBS);

5 0,5x раствор красителя: 10x концентрированный раствор красителя (dye stock) + 1,25 пробенецид + 1x буфер для анализа + АТФ-гидролизующий фермент (0,5 ед./мл).

2. Клетки культивировали до конфлюентности 70%-90% в среде для культивирования клеток при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Среду отбрасывали, к клеткам добавляли 2 мл версена и клетки помещали в инкубатор при 37°C на 2-5 мин. Клетки собирали путем добавления 10 мл среды для рассеивания и подсчитывали. Клетки рассеивали в 384-луночный используемый в анализе планшет, добавляя в каждую лунку по 50 мкл раствора (с плотностью 1×10<sup>4</sup> клеток/лунка), и инкубировали в течение 16-24 часов (по меньшей мере в течение ночи).

15 3. Среду отбрасывали и добавляли 30 мкл 1x раствора красителя. Клетки инкубировали при 37°C в темноте в течение 60 минут.

4. Порошок соединения растворяли в DMSO для получения 20 мМ концентрированного раствора. Готовили 180x раствор соединения с необходимой концентрацией и градиентно разбавляли для получения 10 концентраций.

20 5. Подготовка планшета для соединений: 500 нл 180x раствора соединения переносили в планшет для соединений (исходный планшет для FLIPR), используя Echo®. В каждую лунку добавляли по 30 мкл буфера для анализа и планшет аккуратно встряхивали в течение 20-40 минут.

6. Определение: из каждой лунки отбирали по 15 мкл 3x раствора соединения и добавляли в планшет для клеток. Образцы помещали в прибор FLIPR и осуществляли детекцию сигналов от ионов кальция. Через 15 минут в каждую лунку добавляли по 22,5 мкл 3x раствора агониста (в эффективной концентрации, вызывающей эффект величиной 80% (EC<sub>80</sub>)), и осуществляли детекцию сигналов от ионов кальция.

30 Метод обработки экспериментальных данных

Значения интенсивности сигналов от ионов кальция определяли с помощью FLIPR. В данном эксперименте в качестве результатов расчета для каждой отобранной временной точки использовали соотношение сигналов для длин волн 340/510 нм к сигналам для длин волн 380/510 нм. На основании кривой соотношения сигналов проводили расчет разницы между максимальным и

35

минимальным значениями. Для аппроксимации данных зависимости (по десяти точкам) степени ингибирования в процентах от концентрации применяли параметрическое нелинейное логистическое уравнение, используя программное обеспечение GraphPad Prism для расчета значений концентрации соединений, вызывающей 50%-ное ингибирование ( $IC_{50}$ ).

Результаты эксперимента: результаты для соединений из примеров по настоящему изобретению в анализе подвижности ионов кальция, обусловленной действием рецептора 1321N1-hP2X3 в клетках, показаны в Таблице 10.

Таблица 10

№ примера	1321N1-hP2X3, $IC_{50}$ (нМ)
1	16,19
10	88,20
12	63,38
13	77,69
14	185,0
15	76,40
16	130,4
17	32,45
18	49,00
19	34,70
20	64,35

10

Вывод по результатам эксперимента: приведенные выше данные указывают на то, что соединения по настоящему изобретению показывают хорошее ингибирующее действие в анализе подвижности ионов кальция, обусловленной действием рецептора 1321N1-hP2X3 в клетках.

15

**Пример тестирования 2. Определение влияния соединений по настоящему изобретению на подвижность ионов кальция в клетках, стабильно экспрессирующих рецепторы 1321N1-hP2X2/3**

Цель эксперимента: определить ингибирующее действие соединений на рецептор 1321N1-hP2X2/3.

20

Использованные в эксперименте устройства:

384-луночный планшет для клеток (Corning; 3712); 384-луночный планшет для соединений (Corning; 3657);

384-луночный используемый в анализе планшет (LABCYTE; P-05525); FLIPR (Molecular Devices).

5           Использованные в эксперименте реагенты:

DMEM (Gibco; 11965); FBS (Gibco; 10099-141);

гигромицин В (Invitrogen, 10687010); Matrix® (Thermo; 5416);

DMSO (Sigma; D2650); HBSS (Invitrogen; 14025);

HEPES (Invitrogen; 15630080); пробенецид (Sigma; P8761);

10          версен (Gibco; 15040066); G418 (Sigma; G5013);

набор для анализа FLIPR® Calcium 4 (Molecular Devices; R8141);

$\alpha,\beta$ -meATP (Sigma; M6517); АТФ-гидролизующий фермент (Sigma; A7646);

стабильно трансфицированная клеточная линия: 1321N1-hP2X2/3 (поставляемая Shanghai ChemPartner Chemical Research Co., Ltd.).

15          Метод эксперимента

1. Состав реагентов

буфер для анализа: 1x HBSS + 20 mM HEPES;

среда для культивирования клеток: DMEM + 10% FBS + гигромицин В (75 мкг/мл) + G418 (300 мкг/мл);

20          среда для рассеивания: DMEM + 10% DPBS;

0,5x раствор красителя: 10x концентрированный раствор красителя + 1,25 пробенецид + 1x буфер для анализа + АТФ-гидролизующий фермент (0,5 ед./мл).

2. Клетки культивировали до конfluenceности 70%-90% в среде для культивирования клеток при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Среду отбрасывали, к клеткам добавляли 2 мл версена и клетки помещали в инкубатор при 37°C на 2-5 мин. Клетки собирали путем добавления 10 мл среды для рассеивания и подсчитывали. Клетки рассеивали в 384-луночный используемый в анализе планшет, добавляя в каждую лунку по 50 мкл раствора (с плотностью 1×10<sup>4</sup> клеток/лунка), и инкубировали в течение 16-24 часов (по меньшей мере в течение ночи).

30          3. Среду отбрасывали и добавляли 30 мкл 1x раствора красителя. Клетки инкубировали при 37°C в темноте в течение 60 минут.

4. Порошок соединения растворяли в DMSO для получения 20 mM концентрированного раствора. Готовили 180x раствор соединения с необходимой концентрацией и градиентно разбавляли для получения 10 концентраций.

5. Подготовка планшета для соединений: 500 нл 180x раствора соединения переносили в планшет для соединений (исходный планшет для FLIPR), используя Echo®. В каждую лунку добавляли по 30 мкл буфера для анализа и планшет аккуратно встряхивали в течение 20-40 минут.

5 6. Определение: из каждой лунки отбирали по 15 мкл 3х раствора соединения и добавляли в планшет для клеток. Образцы помещали в прибор FLIPR и осуществляли детекцию сигналов от ионов кальция. Через 15 минут в каждую лунку добавляли по 22,5 мкл 3х раствора агониста (в концентрации, равной EC<sub>80</sub>), и осуществляли детекцию сигналов от ионов кальция.

10 Метод обработки экспериментальных данных

Значения интенсивности сигналов от ионов кальция определяли с помощью FLIPR. В данном эксперименте в качестве результатов расчета для каждой отобранной временной точки использовали соотношение сигналов для длин волн 340/510 нм к сигналам для длин волн 380/510 нм. На основании кривой соотношения сигналов проводили расчет разницы между максимальным и минимальным значениями. Для аппроксимации данных зависимости по десяти точкам степени ингибирования в процентах от концентрации применяли параметрическое нелинейное логистическое уравнение, используя программное обеспечение GraphPad Prism для расчета значений IC<sub>50</sub> для соединений.

20 Результаты эксперимента: результаты для соединений из примеров по настоящему изобретению в анализе подвижности ионов кальция, обусловленной действием рецептора 1321N1-hP2X2/3 в клетках, показаны в Таблице 11.

Таблица 11

№ примера	1321N1-hP2X2/3, IC <sub>50</sub> (нМ)
1	64390
10	14540
12	25240
13	>30000
15	6363
17	5629
18	4523
20	3037

Вывод по результатам эксперимента: приведенные выше данные указывают на то, что соединения по настоящему изобретению показывают слабое ингибирующее действие в анализе подвижности ионов кальция, обусловленной действием рецептора 1321N1-hP2X2/3 в клетках.

5

### **Пример тестирования 3. Фармакокинетический анализ на Balb/C мышах**

1. Цель исследования: в качестве тестируемых животных использовали Balb/C мышей. Фармакокинетические параметры соединений из примеров исследовали в организме (в плазме крови) мышей после перорального введения в дозе 5 мг/кг.

10

#### **2. Протокол эксперимента**

2.1. Тестируемые соединения: соединения из примеров по настоящему изобретению, полученные заявителем.

15

2.2. Тестируемые животные: самцы мышей Balb/C (по 6 мышей на одну группу), приобретенные у Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., LTD, с номером сертификата: SCXK (Shanghai) 2013-0006 N0.311620400001794.

20

2.3. Приготовление смеси: взвешивали 5 г гидроксиэтилцеллюлозы (HEC, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС-Na), вязкость: 800-1200 сантипуаз (сП)) и растворяли в 1000 мл очищенной воды, затем добавляли 10 г твина 80. Смесь хорошо перемешивали, получая прозрачный раствор.

25

2.4. Введение: после ночного голодания самцам мышей Balb/C вводили перорально (п.о.) тестируемое соединение в дозе 5 мг/кг и объеме из расчета 10 мл/кг.

30

2.5. Отбор образцов: взятие крови (по 0,04 мл) у мышей из орбитального синуса осуществляли до введения и в моменты времени 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения. Образцы хранили в пробирках с дикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA-K<sub>2</sub>) и центрифугировали в течение 6 минут при 4°C, 6000 об./мин для отделения плазмы крови. Образцы плазмы крови хранили при -80°C.

35

#### **2.6. Процесс подготовки образцов**

1) К 20 мкл образца плазмы крови добавляли 160 мкл ацетонитрила для осаждения и далее смесь центрифугировали при 3500 × g в течение 5-20 минут.

2) По окончании вышеупомянутого процесса отбирали 100 мкл супернатанта для анализа концентрации тестируемого соединения посредством жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (LC/MS/MS).

## 2.7. Анализ методом жидкостной хроматографии

- Условия проведения жидкостной хроматографии: насос LC-20AD от Shimadzu.
- Условия проведения масс-спектрометрического исследования: масс-спектрометр API (ионизация при атмосферном давлении) 4000 от AB Sciex.
- Хроматографическая колонка: Gemini C18, 5 мкм, 50×4,6 мм от Phenomenex.
- Подвижная фаза: в качестве элюента А использовали 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде, а в качестве элюента В использовали ацетонитрил.
- Скорость потока: 0,8 мл/мин
- Время элюирования: 0-4,0 минуты, элюент приведен ниже.

Таблица 12

Время/минута	Элюент А	Элюент В
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
0,8	5%	95%
2,4	5%	95%
2,5	90%	10%
4,0	Завершение	

## 3. Результаты эксперимента и их анализ

Основные параметры фармакокинетики рассчитывали, используя программное обеспечение WinNonlin, 8.2. Результаты фармакокинетического (ФК) тестирования на мышах показаны в приведенной ниже Таблице 13.

Таблица 13. Результаты фармакокинетического тестирования на мышах

№ примера	Фармакокинетическое тестирование (5 мг/кг)				
	Время достижения максимальной концентрации	Площадь под кривой	Максимальная концентрация в плазме крови	Период полувыведения	Среднее время удержания
	$t_{\max}$ (ч)	$AUC_{0-t}$ (нг/мл*ч)	$C_{\max}$ (нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	$MRT_{0-\infty}$ (ч)
10	0,50	10943,63	3546,70	1,36	2,16

12	1,00	7584,0	2360,0	1,4	2,3
15	2,00	30539,48	3433,3	4,60	5,60
17	2,00	10160,1	1826,7	1,8	3,8
18	1,00	5043,0	1293,3	1,6	2,5

Примечание: 0,5%-ный раствор СМС-На (с 1% твина 80).

4. Вывод по результатам эксперимента: на основании результатов фармакокинетического тестирования на мышах, приведенных в этой таблице, можно видеть, что соединения из примеров по настоящему изобретению показывают хорошие фармакокинетические свойства, и значения как для площади под фармакокинетической кривой, AUC, так и для максимальной концентрации в плазме крови,  $C_{max}$ , являются хорошими.

#### 10 **Пример тестирования 4. Фармакокинетический анализ на крысах**

1. Цель исследования: в качестве тестируемых животных использовали крыс линии Sprague Dawley (SD). Фармакокинетические параметры соединений из примеров исследовали в организме (в плазме крови) крыс после перорального введения в дозе 5 мг/кг.

#### 15 **2. Протокол эксперимента**

2.1. Тестируемые соединения: соединения из примеров по настоящему изобретению, полученные заявителем.

2.2. Тестируемые животные: самцы крыс SD (по 3 крысы на одну группу), приобретенные у Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., LTD, с номером сертификата: SCXK (Shanghai) 2013-0006 N0.311620400001794.

2.3. Приготовление смеси: взвешивали 5 г гидроксиэтилцеллюлозы (HEC, СМС-На, вязкость: 800-1200 сП) и растворяли в 1000 мл очищенной воды, затем добавляли 10 г твина 80. Смесь хорошо перемешивали, получая прозрачный раствор.

2.4. Введение: после ночного голодания самцам SD крыс (по 3 крысы на одну группу) вводили п.о. тестируемое соединение в дозе 5 мг/кг и объеме из расчета 10 мл/кг.

2.5. Отбор образцов: взятие крови (по 0,2 мл) у крыс из яремной вены осуществляли до введения и в моменты времени 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения. Образцы хранили в пробирках с EDTA-K<sub>2</sub> и центрифугировали в течение

6 минут при 4°C, 6000 об./мин для отделения плазмы крови. Образцы плазмы крови хранили при -80°C.

#### 2.6. Процесс подготовки образцов

1) К 40 мкл образца плазмы крови добавляли 160 мкл ацетонитрила для осаднения и далее смесь центрифугировали при 3500 × *g* в течение 5-20 минут.

2) По окончании вышеупомянутого процесса отбирали 100 мкл супернатанта для анализа концентрации тестируемого соединения посредством LC/MS/MS.

#### 2.7. Анализ методом жидкостной хроматографии

- Условия проведения жидкостной хроматографии: насос LC-20AD от Shimadzu.

- Условия проведения масс-спектрометрического исследования: масс-спектрометр API 4000 от AB Sciex.

- Хроматографическая колонка: Gemini C18, 5 мкм, 50×4,6 мм от Phenomenex.

- Подвижная фаза: в качестве элюента А использовали 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде, а в качестве элюента В использовали ацетонитрил.

- Скорость потока: 0,8 мл/мин

- Время элюирования: 0-4,0 минуты, элюент приведен ниже.

Таблица 14

Время/минута	Элюент А	Элюент В
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
0,8	5%	95%
2,4	5%	95%
2,5	90%	10%
4,0	Завершение	

### 3. Результаты эксперимента и их анализ

Основные параметры фармакокинетики рассчитывали, используя программное обеспечение WinNonlin, 8.2. Результаты фармакокинетического тестирования на крысах показаны в приведенной ниже Таблице 15.

Таблица 15. Результаты фармакокинетического тестирования на крысах

№ примера	Фармакокинетическое тестирование (5 мг/кг)				
	Время достижения максимальной концентрации	Площадь под кривой	Максимальная концентрация в плазме крови	Период полувыведения	Среднее время удержания
	$t_{max}$ (ч)	$AUC_{0-t}$ (нг/мл*ч)	$C_{max}$ (нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	$MRT_{0-\infty}$ (ч)
12	4,00	5783	904	3,5	6,2
15	2,00	11977	1547	8,0	5,8
17	4,00	9852	1877	1,8	3,5
18	2,00	6811	1217	1,7	3,7
20	4,00	21252	2193	11,3	13,6

Примечание: 0,5%-ный раствор СМС-На (с 1% твина 80).

4. Вывод по результатам эксперимента: на основании результатов фармакокинетического тестирования на крысах, приведенных в этой таблице, можно видеть, что соединения из примеров по настоящему изобретению показывают хорошие фармакокинетические свойства в дозе 5 мг/кг, и значения как для площади под фармакокинетической кривой, AUC, так и для максимальной концентрации в плазме крови,  $C_{max}$ , являются хорошими.

10

#### Пример тестирования 5. Анализ метаболической стабильности в микросомах печени

1. Цель эксперимента: цель этого эксперимента заключается в определении стабильности соединений из примеров в микросомах печени мыши, крысы, собаки и человека.

15

#### 2. Методика эксперимента

2.1. Приготовление рабочего раствора соединения: к фосфатному буферу добавляли концентрированный раствор соединения, и конечная концентрация составляла 20 мкМ.

20

2.2. Приготовление рабочего раствора микросом печени: микросомы печени разбавляли 100 мМ фосфатным буфером с получением конечной концентрации 0,625 мг/мл.

2.3. Приготовление растворов NADPH и UDPGA: взвешивали NADPH

(никотинамидадениндинуклеотидфосфат, восстановленная форма) и UDPGA (уридиндифосфатглюкуроновая кислота), соответственно, затем добавляли 100 мМ фосфатный буфер. Значения конечной концентрации составляли 20 мМ.

2.4. Приготовление раствора канал-образующего реагента: взвешивали 1 мг аламетицина, к нему добавляли 200 мкл DMSO, получая раствор с концентрацией 5 мг/мл. Раствор разбавляли фосфатным буфером для получения конечной концентрации 50 мкг/мл.

2.5. Приготовление раствора для остановки реакции: стоп-раствор: холодный ацетонитрил, содержащий лабеталола гидрохлорид (100 нг/мл) и толбутамид (400 нг/мл) в качестве внутренних стандартов.

2.6. Методика инкубирования: в лунки 96-луночного планшета последовательно добавляли 400 мкл приготовленного раствора микросом печени, 25 мкл рабочего раствора соединения и 25 мкл раствора аламетицина, затем выполняли предварительное инкубирование при 37°C в течение 10 минут. Для инициации реакции добавляли 50 мкл приготовленного раствора NADPH/UDPGA и планшет инкубировали при 37°C. Общий объем реакционной системы составлял 500 мкл. Окончательные содержания компонентов приведены ниже.

Таблица 16

Компоненты	Содержание
Микросомы печени	0,5 мг/мл
Соединение	1 мкМ
NADPH	2 мМ
UDPGA	2 мМ
Аламетицин	2,5 мкг/мл

2.7. Анализ образцов

2.7.1. Условия хроматографии:

прибор: LC-30 AD от Shimadzu; хроматографическая колонка: XBridge® C18 (50x4,6 мм, размер частиц: 5 мкм);

подвижная фаза: А: 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты, В: метанол;

градиент элюирования: 0,2-1,6 мин: от 5% А до 95% А; 3,0-3,1 мин: от 95% А до 5% А;

продолжительность испытания: 4,0 мин.

2.7.2. Условия проведения масс-спектрометрического исследования:

прибор: масс-спектрометр API 5500 в сочетании с жидкостной

хроматографией, AB Sciex;

источник ионов: источник ионизации электрораспылением (ESI); осушающий газ: N<sub>2</sub>, температура: 500°C;

напряжение на капилляре при электрораспылении: 5000 В; метод детекции:  
5 детекция положительных ионов;

режим сканирования: режим мониторинга реакций (мониторинг множественных реакций (MRM)).

### 3. Результаты эксперимента

10 Таблица 17. Результаты анализа метаболической стабильности для соединений из примеров в микросомах печени

№ примера	Мышь		Крыса		Собака		Человек	
	$t_{1/2}$ (мин)	Оставш. соед. (% 60 мин)						
12	186,6	81,3	1735,0	104,4	/	/	∞	113,9
15	409,1	92,5	941,8	102,3	937,5	96,0	∞	100,4
17	165,0	91,6	∞	106,4	1352,9	99,0	1405,4	101,2
18	34099,6	99,3	1964,7	98,9	671,0	93,4	884,7	97,5

4. Вывод по результатам эксперимента: приведенные выше данные показывают, что соединения из примеров по настоящему изобретению обладают хорошей метаболической стабильностью в микросомах печени мыши, крысы, собаки и человека.  
15

### Пример тестирования 6. Анализ степени связывания с белками плазмы крови

1. Цель эксперимента: цель эксперимента заключается в определении связывания соединений из примеров с белками плазмы крови.  
20

2. Используемые в эксперименте устройства и вещества: масс-спектрометр в сочетании с жидкостной хроматографией, центрифуга, вихревой смеситель, пипетка, пипетка непрерывного действия, 96-луночный планшет, гомогенизатор тканей (используемый для анализа образцов тканей), 50%-ный водный раствор метанола, раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт, среда для холостой пробы (плазма крови, моча или гомогенат ткани и т.д.).  
25

### 3. Методика эксперимента

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

3.1. Приготовление концентрированного раствора А тестируемого соединения: соединение из примера готовили в виде 1 мМ раствора А в DMSO;

3.2. Приготовление раствора плазмы крови В: раствор А добавляли к раствору плазмы крови, получая раствор В с концентрацией соединения 5 мкМ;

5 3.3. Порядок выполнения методики:

1) с внутренней стороны мембраны добавляли 200 мкл раствора В;

2) с внешней стороны мембраны добавляли 350 мкл забуференного фосфатом физиологического раствора (PBS);

3) проводили инкубирование в водяной бане при 37°C в течение 6 ч;

10 4) образец разбавляли и анализировали посредством масс-спектрометрии.

4. Условия хроматографии:

прибор: LC-20 AD от Shimadzu; хроматографическая колонка: Gemini® C18 (50 x 4,6 мм; размер частиц: 5 мкм) от Phenomenex;

15 подвижная фаза: А: ацетонитрил, В: 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты; 0-0,5 мин: 5% А→90% А; 2,0-2,1 мин: 90%А→5% А; скорость потока: 0,8 мл/мин; продолжительность испытания: 5,0 мин; вводимый объем: 5 мкл.

5. Условия проведения масс-спектрометрического исследования:

прибор: масс-спектрометр API 4000 в сочетании с жидкостной хроматографией, AB Co., USA;

20 в качестве источника ионов использовали источник ионизации электрораспылением (ESI); температура осушающего газа (N<sub>2</sub>) составляла 500°C;

напряжение на капилляре при электрораспылении составляло 5500 В; в качестве метода детекции использовали детекцию положительных ионов;

25 в качестве режима сканирования применяли режим мониторинга реакций (MRM); время сканирования составляло 0,1 с.

6. Результаты эксперимента

Таблица 18. Результаты анализа степени связывания соединений из примеров с белками плазмы крови

№ примера	Мышь	Крыса	Собака	Человек
	Несвязанное соединение, %	Несвязанное соединение, %	Несвязанное соединение, %	Несвязанное соединение, %
12	4,3	4,4	3,2	1,5
15	4,4	2,7	3,7	1,6
17	16,2	11,0	8,4	6,6

18	8,4	6,1	14,7	10,3
20	25,6	23,4	13,5	13,5

7. Вывод по результатам эксперимента: приведенные выше данные показывают, что соединения из примеров по настоящему изобретению характеризуются высокой степенью связывания с белками плазмы крови, при этом различие между ними является незначительным.

#### Пример тестирования 7. Анализ ингибирования фермента CYP методом одной точки

1. Цель эксперимента: быстрое предсказание ингибирующего действия соединений на изоформу фермента семейства цитохрома P450 (CYP450) методом одной точки с использованием системы инкубации микросом печени человека.

##### 2. Методика эксперимента

2.1. Приготовление растворов: 2,5 мМ NADPH: взвешивали 4,165 мг NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфата, восстановленной формы), затем добавляли 100 мМ фосфатный буфер до 2 мл. Раствор микросом (0,25 мг/мл): к 50 мкл раствора микросом (20 мг/мл) добавляли 4 мл 100 мМ фосфатного буфера и хорошо перемешивали.

Приготовление реакционного раствора тестируемого соединения: взвешивали тестируемое соединение из примера, растворяли, используя DMSO, до концентрации 10 мМ и затем разбавляли до концентрации 100 мкМ, используя 100 мМ фосфатный буфер.

##### 2.2. Методика эксперимента:

1) в лунки 96-луночного планшета добавляли по 40 мкл раствора микросом печени, 10 мкл раствора субстрата и 10 мкл раствора тестируемого соединения и в течение 3 мин выполняли предварительное инкубирование;

2) добавляли по 40 мкл раствора NADPH;

3) через 20 мин добавляли по 300 мкл стоп-раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт;

4) образец центрифугировали и вводили в прибор.

3. Результаты эксперимента

Таблица 19. Результаты анализа ингибирующего действия соединений из примеров на фермент CYP методом одной точки

Соединение	IC <sub>50</sub> (мкМ)
------------	------------------------

	<b>1A2</b>	<b>2C9</b>	<b>2C19</b>	<b>2D6</b>	<b>3A4-M</b>	<b>3A4-T</b>
12	24,9	>100	>100	>100	>100	>100
15	72,1	>100	>100	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100	>100	>100	>100
18	>100	>100	>100	>100	>100	>100

Примечание: сильное ингибирование:  $IC_{50} < 1 \text{ M}$ ; среднее ингибирование:  $1 \text{ M} < IC_{50} < 10 \text{ M}$ ; слабое ингибирование:  $IC_{50} > 10 \text{ мкМ}$ .

4. Вывод по результатам эксперимента: приведенные выше данные показывают, что соединения из примеров по настоящему изобретению не оказывают сильного ингибирующего действия на изоформы фермента CYP и имеют низкий риск межлекарственного взаимодействия (DDI).

#### 10 **Пример тестирования 8. Анализ ингибирующего действия соединений на калиевые каналы hERG**

##### 1. Подготовка клеток

7.1.1. Клетки яичников китайского хомячка, несущие ген специфических калиевых каналов сердца человека (CHO-hERG), культивировали в матрасе для культивирования с площадью поверхности  $175 \text{ см}^2$ . По достижении плотности слоя клеток 60-80% культуральный раствор удаляли. Клетки промывали один раз 7 мл PBS и открепляли, используя 3 мл реагента Detachin™.

7.1.2. По завершении открепления клетки нейтрализовали, используя 7 мл культурального раствора. Раствор центрифугировали и супернатант удаляли. Клетки ресуспендировали в 5 мл культурального раствора. Плотность клеток составила  $2-5 \times 10^6/\text{мл}$ .

##### 2. Состав растворов

Таблица 20. Компоненты внутриклеточной и внеклеточной жидкостей

Реагенты	Внеклеточная жидкость (мМ)	Внутриклеточная жидкость (мМ)
CaCl <sub>2</sub>	2	5,374
MgCl <sub>2</sub>	1	1,75
KCl	4	120
NaCl	145	-
Глюкоза	10	-

HEPES	10	10
EGTA (этиленгликоль-тетрауксусная кислота)	-	5
Na-АТФ	-	4
pH	7,40 (доводили, используя NaOH), осмолярность примерно 305 мОсм	7,25 (доводили, используя KOH), осмолярность примерно 290 мОсм

### 3. Способ электрофизиологической записи

Создание плотного контакта с отдельной клеткой и образование конфигурации “целая клетка” выполняли с использованием автоматизированной пэтч-кламп системы Qpatch. После достижения режима записи в конфигурации “целая клетка” клетку фиксировали при -80 мВ. Сначала к клетке прикладывали предваряющее напряжение -50 мВ на 50 мс, далее проводили стимуляцию деполяризацией при +40 мВ в течение 5 с, затем проводили реполяризацию при -50 мВ в течение 5 с и после этого напряжение возвращали к -80 мВ. Клетку подвергали стимуляции при указанном напряжении каждые 15 с. Запись данных выполняли в течение 2 минут, после чего вводили внеклеточную жидкость и далее выполняли запись данных в течение 5 минут. Затем начинали процесс введения. Введение тестируемого соединения начинали с самой низкой концентрации и соединение в каждой тестируемой концентрации вводили в течение 2,5 минуты. Для каждой концентрации тестировали по меньшей мере три клетки ( $n \geq 3$ ).

### 4. Приготовление растворов соединения

4.1. 20 мМ исходный раствор соединения разбавляли внеклеточной жидкостью. К 5 мкл 20 мМ исходного раствора соединения добавляли 2495 мкл внеклеточной жидкости, получая 40 мкМ концентрацию (500-кратное разведение). Для получения необходимой конечной концентрации выполняли 3-кратные серийные разведения данного раствора, используя внеклеточную жидкость, содержащую 0,2% DMSO.

4.2. Наибольшая тестируемая концентрация составляла 40 мкМ. Использовали 6 концентраций: 40; 13,33; 4,44; 1,48; 0,49 и 0,16 мкМ.

4.3. Содержание DMSO в растворах с конечными тестируемыми концентрациями не превышало 0,2%. Такая концентрация DMSO не оказывала никакого влияния на калиевый канал hERG.

5. Анализ данных: полученные в эксперименте данные анализировали, используя программное обеспечение XLFit.

6. Технический контроль

Условия окружения: влажность 20-50%, температура 22-25°C.

5 Реагенты: используемые реагенты приобретали у Sigma с чистотой выше 98%.

Экспериментальные данные в отчете должны соответствовать приведенным далее критериям:

10 сопротивление плотного контакта в конфигурации “целая клетка” выше 100 МОм;

амплитуда “хвостового” тока выше 400 пА;

фармакологические параметры: в качестве положительного контроля использовали ингибирующее действие цизаприда в различных концентрациях на канал hERG.

15 7. Результаты эксперимента

Таблица 21. Результаты анализа ингибирующего действия соединений из примеров в различных концентрациях на ток через канал hERG

№ примера	hERG, IC <sub>50</sub> (мкМ)
15	>10
17	18,38
18	>10
20	>20

8. Вывод по результатам эксперимента

20 Ингибирование калиевого канала сердца hERG лекарственным средством является основной причиной синдрома удлинения интервала QT, вызванного приемом лекарственных средств. На основании результатов эксперимента можно видеть, что соединения из примеров по настоящему изобретению не оказывают никакого очевидного ингибирующего действия на калиевый канал сердца hERG.  
25 Таким образом, кардиотоксические эффекты при высоких дозах могут быть исключены.

### **Пример тестирования 9. Анализ вкусовой чувствительности на мышах Balb/C**

30 1. Цель эксперимента: применяя этот анализ, провести скрининг соединений, оказывающих менее выраженные токсические и побочные эффекты

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

на вкусовую чувствительность у животных, в эксперименте с горьким раствором хинина.

## 2. Основные использованные в эксперименте устройства и материалы

### 2.1. Устройства

5 1. Сверхчистое рабочее место (CJ-2F, Suzhou Fengshi Laboratory Animal Equipment Co., Ltd).

2. Электронные весы (CPA2202D, Sartorius).

3. Электронные весы (BSA2202S-CW, Sartorius).

4. Устройство для получения чистой воды (Pacific TII, Thermo).

10 2.2. Реагенты: моногидрохлорида хинина дигидрат (6119-47-7, Adamas).

2.3. Животные: мыши BALB/c в возрасте 6-8 недель, самцы (♂), приобретенные у Shanghai SIPPR-BK Laboratory Animal Co., Ltd.

### 3. Методика эксперимента

15 3.1. Скрининг животных: за один день до эксперимента всех мышей BALB/c взвешивали и исключали животных со слишком высокой или слишком низкой массой тела.

3.2. Разделение на группы и ограничение приема воды: мышей BALB/c случайным образом разделяли на группы в соответствии с массой тела и ограничивали прием воды за 12-16 часов до введения, не лишая доступа к пище.

20 3.3. Приготовление водного раствора хинина: взвешивали соответствующее количество моногидрохлорида хинина дигидрата и с использованием сверхчистой воды готовили водный раствор гидрохлорида хинина (концентрация 3 ммоль/л) для дальнейшего применения.

25 3.4. Приготовление раствора тестируемого соединения: взвешивали соответствующее количество тестируемого соединения и согласно плану эксперимента готовили в необходимой концентрации с использованием соответствующего растворителя для дальнейшего применения.

30 3.5. Введение и анализ потребления раствора хинина животным: введение и лишение доступа к пище: в день эксперимента животных взвешивали и лишали доступа к пище, меняли подстилку и выполняли введение соединений согласно плану эксперимента.

### Анализ потребления раствора хинина

35 1) Соответствующую чистую поилку для мышей промывали 2-3 раза сверхчистой водой и приготовленным водным раствором гидрохлорида хинина в концентрации 3 ммоль/л, соответственно. Бутылку наполняли и взвешивали и вес

записывали как  $W_{i_0}$ .

2) В соответствии с планом эксперимента через определенный период времени после введения наполненную бутылку с осторожностью помещали в соответствующую клетку с мышами и начинали отсчет времени. Через 30 мин 5 бутылку с осторожностью вынимали и взвешивали и вес записывали как  $W_{i_{30}}$ .

3) Расчет потребления раствора животными в каждой группе:  $\Delta WW(r) = W_{i_{30}} - W_{i_0}$ ; расчет потребления раствора одной мышью:  $\Delta rWW(r) = \Delta WW/N$ , где N представляет собой количество животных в каждой группе.

4) Степень притупления вкусовой чувствительности = ( $\Delta rWW$  для группы, в 10 которой в качестве жидкости для питья использовали водный раствор гидрохлорида хинина и одновременно вводили тестируемое соединение, минус  $\Delta rWW$  для группы, в которой в качестве жидкости для питья использовали водный раствор гидрохлорида хинина и одновременно вводили растворитель в качестве 15 контроля)/( $\Delta rWW$  для группы, в которой в качестве жидкости для питья использовали сверхчистую воду и одновременно вводили растворитель в качестве контроля, минус  $\Delta rWW$  для группы, в которой в качестве жидкости для питья использовали водный раствор гидрохлорида хинина и одновременно вводили растворитель в качестве контроля)  $\times 100\%$ . Обработку данных осуществляли с использованием такого программного обеспечения, как Excel.

20 5) По завершении эксперимента животных подвергали эвтаназии.

#### 4. Результаты эксперимента

Таблица 22. Результаты анализа влияния соединений из примеров на вкусовую чувствительность

Соединение	Потребление раствора одной мышью (г)		Степень притупления вкусовой чувствительности
	Сверхчистая вода	Раствор хинина	
Группа, получавшая растворитель (20% HP- $\beta$ -CD)	0,598	/	/
Группа, получавшая растворитель (20% HP- $\beta$ -CD)	/	0,068	/
15, в концентрации 30 мг/кг	/	0,048	-3,77%
17, в концентрации 30 мг/кг	/	0,056	-2,26%
18, в концентрации 30 мг/кг	/	0,016	-9,81%

### 5. Вывод по результатам эксперимента

На основании приведенных выше результатов можно видеть, что соединения по настоящей заявке оказывают слабые токсические и побочные эффекты на вкусовую чувствительность у мышей.

5

### Пример тестирования 10. Фармакодинамическое исследование индуцированного лимонной кислотой острого кашля у морских свинок

1. Цель эксперимента: цель этого эксперимента заключается в оценке эффективности соединений в модели индуцированного лимонной кислотой острого кашля у морских свинок.

10

#### 2. Используемые в эксперименте устройства и реагенты

##### 2.1. Основные устройства

Таблица 23

Название устройства	Производитель	Модель/технические характеристики	Номер устройства
WBP	DSI	Плетизмография всего тела	100301, 100249
Электронные весы	Changzhou Tianzhiping Instrument Equipment Co., Ltd.	EL-2KL	6072710
Ультразвуковой измельчитель клеток	Ningbo Scientz Biotechnology Co.,Ltd.	SCIENTZ-IID	10192149
Электронные весы	Mettler Toledo	MS205DL	B844687071
Пипетка	Eppendorf	5 мл	I19578I
Пипетка	Eppendorf	1000 мкл	Q12774H
Пипетка	Eppendorf	200 мкл	L33188I
Пипетка	Eppendorf	100 мкл	R12555H

15

##### 2.2. Основные реагенты

Таблица 24

Название реагента	Производитель	Номер изделия
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	Sigma	C5678
Твин 80	Sigma	P4780
АТФ	Sigma	A2383
Лимонная кислота	Sigma	C2404

### 3. Проведение эксперимента и обработка данных

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

3.1. Животные: морские свинки линии Хартли, самцы, приобретенные у Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

3.2. Методика эксперимента: животных держали на адаптивной диете. После того, как масса их тела достигала стандартного значения (300-400 г), животных серийно нумеровали и случайным образом разделяли на группы в соответствии с массой их тела.

Способ индуцирования кашля: морскую свинку помещали в бокс для проведения плетизмографии всего тела на 3-5 минут для адаптации. В течение 2 минут выполняли распыление АТФ. С интервалом 3 минуты выполняли распыление лимонной кислоты в течение 5 минут. У животных в течение 10 минут с начала распыления лимонной кислоты регистрировали число случаев кашля и время до начала кашля.

### 3.3. Режим введения и мониторинг показателей кашля

Тестируемое соединение вводили морской свинке через один желудочный зонд а 2 часа до распыления лимонной кислоты. Морскую свинку помещали в камеру для респираторной плетизмографии устройства DSI™ Вихсо для плетизмографии всего тела (WBP) в заданное время и подвергали процедуре индуцирования кашля путем распыления лимонной кислоты. С начала распыления лимонной кислоты у морской свинки в течение 10 минут с использованием системы для WBP регистрировали общее число случаев кашля (CCnt) и время до начала кашля (CIP).

### 3.4. Обработка данных

Все данные заносили в файлы Excel и выражали в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка. Данные по каждой группе анализировали и сравнивали с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Если результаты статистического анализа показывали значение  $p < 0,05$ , то это соответствовало значимому различию. Чтобы провести сравнение этих различий, проводили попарные сравнения, применяя t-критерий Стьюдента.

Результаты показывают, что соединения из примеров по настоящему изобретению могут эффективно улучшать симптомы кашля у морских свинок в модели острого кашля, индуцированного лимонной кислотой, и степень снижения общего числа случаев кашля составляет более 59%.

## III. Исследование соли соединения и ее кристаллической формы

Специалистам в данной области техники хорошо известно, что, когда вышеупомянутые соединения из примеров демонстрируют хорошее ингибирующее

действие в анализе подвижности ионов кальция, обусловленной действием рецептора 1321N1-hP2X3 в клетках, то для их фармацевтически приемлемых солей наблюдается тенденция иметь такую же фармакологическую активность. С учетом этого авторы данного изобретения дополнительно изучили физические и химические свойства солевой формы и кристаллической формы соответствующего соединения, тем не менее, получение и определение характеристик приведенной далее конкретной солевой формы и кристаллической формы не представляет собой ограничение объема правовой охраны настоящего изобретения, и специалисты в данной области техники с учетом настоящего изобретения могут получить дополнительные солевые формы и кристаллические формы соединений по настоящему изобретению, и эти солевые формы и кристаллические формы являются техническими решениями, защищенными настоящим изобретением. Подробности приведены ниже.

#### 1. Используемые в эксперименте устройства

1.1. Некоторые параметры приборов для тестирования физических и химических характеристик

Таблица 25

Дифракция рентгеновских лучей на порошке (XRPD)	Модель прибора	BRUKER D8 ADVANCE
	Дифракционный луч	CuK (40 кВ, 25 мА)
	Скорость сканирования	0,02°/с (для значения 2θ)
	Диапазон сканирования	от 4° до 40° (для значения 2θ)
Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)	Модель прибора	NETZSCH ДСК 214 Polyma
	Продувочный газ	Азот
	Скорость продувки	40 мл/мин
	Скорость нагревания	10°С/мин
	Температурный диапазон	25-300°С
Термогравиметрический анализ (ТГА)	Тип пластины	Алюминиевая пластина
	Модель прибора	NETZSCH TG 209 Tarsus
	Продувочный газ	Азот
	Скорость продувки	40 мл/мин
	Скорость нагревания	10°С /мин
	Температурный диапазон	от 35°С до 350°С
Тип пластины	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	

## 1.2. Приборы и условия жидкофазного анализа

## 1.2.1. Приборы и устройства

Таблица 26

Наименование прибора	Модель
Аналитические весы	METTLER TOLEDO XA105
Установка для очистки воды	Milli-Q Plus, Millipore
Хроматограф для высокоэффективной жидкостной хроматографии	Agilent 1260
Насос	Agilent G1311B
Инжектор	G1329B
Колоночный термостат	G1316A
Детектор	G1315D

## 5 1.2.2. Условия хроматографии

Хроматографическая колонка: Zorbax BONUS RP (обращенная фаза) (3,5 мкм; 4,6x75 мм).

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: 30°C.

10 Длина волны детекции: 262 нм.

Вводимый объем: 5,0 мкл.

Продолжительность испытания: 15 мин.

Разбавитель: DMSO.

15 Подвижная фаза: А: вода (с 0,05% трифторуксусной кислоты); В: ацетонитрил (с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Таблица 27

Т (мин)	А (%)	В (%)
0,00	60	40
12,00	25	75
12,01	60	40
15,00	60	40

## 2. Исследование солевой формы соединения

### 2.1. Скрининг солевой формы соединения

2.1.1. Цель эксперимента: провести скрининг солевой формы соединения.

#### 2.1.2. Методики эксперимента

5 1) Приборы и устройства

Таблица 28

Наименование	Модель	Источник
Аналитические весы	XA105	METTLER TOLEDO
Ультразвуковой очиститель	SK5200LHC	Shanghai Kudos Ultrasonic Instrument
Пипетки	Eppendorf (50 мл; 100 мкл)	Eppendorf

#### 2) Рабочие методики

10 Образование соли путем растворения или суспендирования: взвешивали 10 мг соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида, к которому добавляли от 200 мкл до 400 мкл растворителя. раствор перемешивали при 40-50°C, к нему соответственно добавляли разные кислоты. раствор перемешивали в течение 15 ночи, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и сушили, получая соль данного соединения.

Таблица 29

№	Кислота (1 М раствор в EtOH)	Растворитель	Эффект после добавления кислоты	Результат
1	Соляная кислота	Тetraгидрофуран (200 мкл)	Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
2	Бромистоводородная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
3	Серная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
4	Метансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
5	Этансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
6	Соляная кислота	2-Бутанон (250 мкл)	Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
7	Бромистоводородная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
8	Серная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
9	Метансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли

10	Этансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
11	Соляная кислота	Метанол (400 мкл)	Суспензия	Образование соли
12	Бромистоводородная кислота		Суспензия	Образование соли
13	Серная кислота		Суспензия	Образование соли
14	Метансульфоновая кислота		Суспензия	Образование соли
15	Этансульфоновая кислота		Суспензия	Образование соли
16	Соляная кислота	Ацетон (400 мкл)	Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
17	Бромистоводородная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
18	Серная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
19	Метансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
20	Этансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Образование соли
21	Соляная кислота	Дихлорметан (400 мкл)	Суспензия	Образование соли
22	Бромистоводородная кислота		Суспензия	Образование соли
23	Серная кислота		Суспензия	Образование соли
24	Метансульфоновая кислота		Суспензия	Образование соли
25	Этансульфоновая кислота		Суспензия	Образование соли

2.1.3. Результаты эксперимента: на основании результатов скрининга солевой формы можно видеть, что соединение 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид в форме свободного основания может образовывать соли с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, метансульфоновой кислотой и этансульфоновой кислотой.

Как упомянуто выше, специалисты в данной области техники с учетом настоящего изобретения могут получить дополнительные фармацевтически приемлемые соли.

## 2.2. Количественный анализ солевой формы соединения

2.2.1. Количественное определение солевой формы соединения с применением DAD

2.2.1.1. Цель эксперимента: определить количество кислот в соли соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида.

2.2.1.2. Методики эксперимента

5 1) Условия хроматографии

Таблица 30

Прибор	Thermo Ultimate 3000
Разбавитель	DMSO
Хроматографическая колонка	x-Bridge (150x4,6 мм; 3,5 мкм) от Waters
Подвижные фазы	A: 25 мМ фосфатный буфер (NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , pH 2,0), B: MeOH
Вводимый объем	5 мкл
Скорость потока	1,0 мл/мин
Температура колоночного термостата	35°C
Продолжительность испытания	12 мин
Продолжительность градиентного элюирования (мин)	Фаза B (содержание в процентах по объему)
0	50
10	80
10,01	50
12	50

2) Методики: взвешивали соответствующее количество свободного основания, к которому добавляли DMSO, получая серию растворов с линейным изменением концентрации в диапазоне от 0,006 до 0,68 мг/мл в качестве растворов внешних стандартов, STD.

15 Взвешивали соответствующие количества сульфата, метансульфоната и этансульфоната данного соединения, соответственно, к которым добавляли DMSO, получая растворы образцов, содержащие соль соединения с концентрацией 0,3-0,5 мг/мл. Вышеупомянутые растворы с линейным изменением концентрации и растворы образцов вводили, соответственно, с использованием инжектора.

## 2.2.1.3. Результаты эксперимента

Таблица 31

Наименование образца	Площадь хроматографического пика основного компонента	Конц-ия образца (мг/мл)	Рассчит. конц-ия свободного основания (мг/мл)	Рассчит. содержание свободного основания, %	Теоретич. количество кислоты	Теоретич. содержание свободного основания, %
Свободное основание STD1	151,3611	0,68	/	/	/	/
Свободное основание STD2	30,6005	0,13	/	/	/	/
Свободное основание STD3	15,5147	0,065	/	/	/	/
Свободное основание STD4	1,6041	0,0065	/	/	/	/
Сульфат (кристаллич. форма В)	72,362	0,407	0,3249	79,82	1	81,47
Метансульфонат (кристаллич. форма А)	109,422	0,598	0,4913	82,15	1	81,77
Этансульфонат (кристаллич. форма А)	83,776	0,464	0,3761	81,06	1	79,67

Результаты количественного определения с применением DAD показывают, что сульфат, метансульфонат и этансульфонат 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида представляют собой соли с соотношением 1:1.

2.2.2. Количественное определение метансульфоната с применением испарительного детектора светорассеяния (ELSD)

2.2.2.1. Цель эксперимента: определить количество метансульфоновой кислоты в метансульфонате соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида.

2.2.2.2. Методики эксперимента

1) Условия хроматографии

Таблица 32

Прибор	Agilent 1200
Разбавитель	DMSO
Хроматографическая колонка	ZIC®-HILIC (150x4,6 мм; 5 мкм)
Подвижные фазы	A: 75 мМ раствор ацетата аммония (pH 4,80), B: ацетонитрил (A:B = 30:70)
Вводимый объем	5 мкл
Скорость потока	1,0 мл/мин
Температура в ELSD	80°C
Продолжительность испытания (мин)	10

2) Методики: взвешивали соответствующее количество метансульфоновой кислоты, к которой добавляли DMSO, получая серию растворов с линейным изменением концентрации метансульфоновой кислоты в диапазоне от 0,15 до 0,5 мг/мл.

Взвешивали соответствующее количество метансульфоната, к которому добавляли DMSO, получая раствор образца, содержащий метансульфонат соединения с концентрацией 2,8 мг/мл. Вышеупомянутые растворы с линейным изменением концентрации и раствор образца вводили, соответственно, с использованием инжектора.

### 2.2.2.3. Результаты эксперимента

Таблица 33

Наименование образца	Площадь хроматографического пика основного компонента	Конц-ия образца (мг/мл)	Рассчит. конц-ия метансульфоновой кислоты (мг/мл)	Рассчит. содержание метансульфоновой кислоты, %	Теоретич. колич-во кислот	Теоретич. содержание метансульфоновой кислоты, %
Метансульфоновая кислота STD1	971,6	0,533	/	/	/	/
Метансульфоновая кислота STD2	540,0	0,308	/	/	/	/
Метансульфоновая кислота STD3	241,1	0,154	/	/	/	/

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

Метансульфонат (кристаллическая форма А)	1001,7	2,821	0,5157	18,28	1	18,23
--	--------	-------	--------	-------	---	-------

Согласно результатам расчета количество метансульфоновых кислот в метансульфонате соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида составляет 5 1.

### 2.3. Фармакокинетический анализ метансульфоната на крысах

2.3.1. Цель исследования: в качестве тестируемых животных использовали крыс SD. Фармакокинетические параметры различных солевых форм 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида исследовали в организме (в плазме крови) крыс после перорального введения в дозе 10 мг/кг. 10

#### 2.3.2. Протокол эксперимента

2.3.2.1. Тестируемые соединения: соединения из примеров по настоящему изобретению, полученные заявителем.

2.3.2.2. Тестируемые животные: самцы крыс SD (по 3 крысы на одну группу). № сертификата: SCXK (Shanghai) 2013-0006 N0.311620400001794. 15

2.3.2.3. Подготовка соединений: кристаллическую форму А метансульфоната, кристаллическую форму А этансульфоната, кристаллическую форму В сульфата и кристаллическую форму В гидробромида, соответственно, 20 измельчали в 0,5%-ном водном растворе гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и равномерно суспендировали с использованием ультразвука.

2.3.2.4. Введение: после ночного голодания самцам SD крыс (по 3 крысы на одну группу) вводили п.о. тестируемое соединение в дозе 10 мг/кг и объеме из расчета 10 мл/кг.

2.3.2.5. Отбор образцов: взятие крови (по 0,2 мл) у крыс из яремной вены осуществляли до введения и в моменты времени 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения. Образцы хранили в пробирках с EDTA-K<sub>2</sub> и центрифугировали в течение 6 минут при 4°C, 6000 об./мин для отделения плазмы крови. Образцы плазмы крови хранили при -80°C. 25

2.3.2.6. Процесс подготовки образцов 30

1) К 40 мкл образца плазмы крови добавляли 160 мкл ацетонитрила для осаждения и далее смесь центрифугировали при 3500 × g в течение 5-20 минут.

2) По окончании вышеупомянутого процесса отбирали 100 мкл супернатанта

для анализа концентрации тестируемого соединения посредством LC/MS/MS.

#### 2.3.2.7. Анализ методом жидкостной хроматографии

- Условия проведения жидкостной хроматографии: насос LC-20AD от Shimadzu.
- 5       • Условия проведения масс-спектрометрического исследования: масс-спектрометр API 4000 от AB Sciex.
- Хроматографическая колонка: Gemini C18, 5 мкм, 50×4,6 мм, от Phenomenex.
- 10       • Подвижная фаза: в качестве элюента А использовали 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в воде, а в качестве элюента В использовали ацетонитрил.
- Скорость потока: 0,8 мл/мин
- Время элюирования: 0-4,0 минуты, элюент приведен ниже.

Таблица 34

Время/минута	Элюент А	Элюент В
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
0,8	5%	95%
2,4	5%	95%
2,5	90%	10%
4,0	Завершение	

15

#### 2.3.3. Результаты эксперимента и их анализ

Основные параметры фармакокинетики рассчитывали, используя программное обеспечение WinNonlin, 8.2. Результаты фармакокинетического тестирования на крысах показаны в приведенной ниже таблице.

20

Таблица 35

№	Фармакокинетическое тестирование (10 мг/кг)				
	Время достижения максимальной концентрации	Площадь под кривой	Максимальная концентрация в плазме крови	Период полу-выведения	Среднее время удержания
	$t_{max}$ (ч)	$AUC_{0-t}$ (нг/мл*ч)	$C_{max}$ (нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	$MRT_{0-\infty}$ (ч)
Метансульфонат (кристаллическая форма А)	4,00	25839	3323	2,7	4,8

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

Этансульфонат (кристаллическая форма А)	4,00	30301	3843	2,6	4,9
Сульфат (кристаллическая форма В)	2,00	21595	3080	2,8	4,6
Гидробромид (кристаллическая форма В)	1,00	16758	2473	2,6	4,4

Примечание: носитель 0,5%-ный раствор НРМС.

2.3.4. Вывод по результатам эксперимента: на основании результатов фармакокинетического тестирования на крысах, приведенных в этой таблице, можно видеть, что метансульфонат (кристаллическая форма А), этансульфонат (кристаллическая форма А), сульфат (кристаллическая форма В) и гидробромид (кристаллическая форма В) 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида по настоящему изобретению в дозе 10 мг/кг превосходят свободное основание по таким параметрам, как площадь под фармакокинетической кривой, AUC, и максимальная концентрация в плазме крови,  $C_{max}$ .

### 3. Исследование кристаллической формы соли соединения

3.1. Исследование кристаллической формы соли 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида

3.1.1. Цель эксперимента: провести скрининг соли соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида на предмет возможного образования кристаллической формы.

3.1.2. Методики эксперимента

1) Приборы и устройства

Таблица 36

Наименование	Модель	Источник
Аналитические весы	XA105	METTLER TOLEDO
Ультразвуковой очиститель	SK5200LHC	Shanghai Kudos Ultrasonic Instrument
Пипетки	Eppendorf (50 мл; 100 мкл)	Eppendorf

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

- 2) Рабочие методики: образование соли путем растворения или суспендирования: взвешивали 10 мг соединения, к которому добавляли от 200 мкл до 400 мкл растворителя. раствор перемешивали при 40-50°C, к нему соответственно добавляли разные кислоты. раствор перемешивали в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и сушили, получая соль данного соединения.

Таблица 37

№	Кислота (1 М раствор в EtOH)	Растворитель	Эффект после добавления кислоты	Результат
1	Соляная кислота	Тetraгидрофуран (200 мкл)	Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
2	Бромистоводородная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
3	Серная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
4	Метансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
5	Этансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
6	Соляная кислота	2-Бутанон (250 мкл)	Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
7	Бромистоводородная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
8	Серная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
9	Метансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
10	Этансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
11	Соляная кислота	Метанол (400 мкл)	Суспензия	Кристаллическая форма

12	Бромистоводородная кислота		Суспензия	Кристаллическая форма
13	Серная кислота		Суспензия	Кристаллическая форма
14	Метансульфоновая кислота		Суспензия	Кристаллическая форма
15	Этансульфоновая кислота		Суспензия	Кристаллическая форма
16	Соляная кислота	Ацетон (400 мкл)	Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
17	Бромистоводородная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
18	Серная кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
19	Метансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
20	Этансульфоновая кислота		Полное растворение, затем осаждение	Кристаллическая форма
21	Соляная кислота	Дихлорметан (400 мкл)	Суспензия	Кристаллическая форма
22	Бромистоводородная кислота		Суспензия	Кристаллическая форма
23	Серная кислота		Суспензия	Кристаллическая форма
24	Метансульфоновая кислота		Суспензия	Кристаллическая форма
25	Этансульфоновая кислота		Суспензия	Кристаллическая форма

3.1.3. Результаты эксперимента: на основании результатов исследования кристаллической формы соли соединения, солевыми формами, которые могут образовывать кристаллическую форму, являются гидрохлорид, гидробромид, сульфат, метансульфонат и этансульфонат.

Как упомянуто выше, специалисты в данной области техники с учетом настоящего изобретения способны традиционными методами получить дополнительные фармацевтически приемлемые соли, которые могут образовывать кристаллическую форму.

## 3.2. Получение кристаллической формы соли соединения

3.2.1. Цель эксперимента: получить кристаллическую форму соли соединения.

## 3.2.2. Методики эксперимента

## 5 1) Приборы и устройства

Таблица 38

Наименование	Модель	Источник
Аналитические весы	XA105	METTLER TOLEDO
Ультразвуковой очиститель	SK5200LHC	Shanghai Kudos Ultrasonic Instrument
Пипетки	Eppendorf (50 мл; 100 мкл)	Eppendorf

## 2) Рабочие методики

## (1) Получение кристаллической формы А метансульфоната

10 Взвешивали 150 мг соединения в форме свободного основания, к которому добавляли 8 мл дихлорметана. Смесь перемешивали при 40°C, и полного растворения твердого вещества добиться не удалось. Чтобы осадить кристаллы суспензионным способом, добавляли 380 мкл (1,1 экв.) раствора метансульфоновой кислоты в этаноле (1 моль/л в EtOH). Смесь выдерживали при 15 40°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и быстро центрифугировали для удаления супернатанта. Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C до постоянной массы, получая кристаллическую форму А метансульфоната. После детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 1, ДСК спектр, показанный на Фиг. 2, и ТГА спектр, показанный 20 на Фиг. 3.

Альтернативно, ее можно получить в результате выполнения приведенных далее стадий.

В реакционную колбу добавляли соединение в форме свободного основания (15,0 г), к которому добавляли 2-бутанон (600 мл). Смесь нагревали до 25 45-55°C, перемешивали до полного растворения и фильтровали в горячем состоянии. К фильтрату по каплям добавляли раствор метансульфоновой кислоты в этаноле (3,68 г метансульфоновой кислоты, растворенной в 35 мл этанола). По завершении добавления раствор выдерживали при этой же температуре и перемешивали в течение ночи. раствор охлаждали до 20-30°C, перемешивали в 30 течение 30 минут, чтобы осадить кристаллы, и фильтровали. Осадок на фильтре

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ

в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

сушили под вакуумом при 50°C, получая 16,2 г кристаллической формы А метансульфоната.

(2) Получение кристаллической формы А этансульфоната

Взвешивали 150 мг соединения в форме свободного основания, к которому  
5 добавляли 8 мл дихлорметана. Смесь перемешивали при 40°C, но полного  
растворения твердого вещества добиться не удалось. Чтобы осадить кристаллы  
суспензионным способом, добавляли 380 мкл (1,1 экв.) раствора этансульфоновой  
кислоты в этаноле (1 моль/л в EtOH). Система постепенно становилась вязкой с  
10 низкой текучестью, и к ней добавляли 3 мл растворителя. Смесь выдерживали при  
40°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и быстро  
центрифугировали для удаления супернатанта. Твердое вещество сушили под  
вакуумом при 40°C до постоянной массы, получая кристаллическую форму А  
этансульфоната. После детектирования и анализа она имеет картину XRPD,  
показанную на Фиг. 4, ДСК спектр, показанный на Фиг. 5, и ТГА спектр, показанный  
15 на Фиг. 6.

(3) Получение кристаллической формы А сульфата

Взвешивали 30 мг соединения в форме свободного основания, к которому  
добавляли 1 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивали при 50°C, и твердое  
вещество растворялось. Добавляли 77 мкл (1,1 экв.) раствора серной кислоты в  
20 этаноле (1 моль/л в EtOH). В пределах 5 минут после добавления кислоты  
образовывался осадок, и система постепенно становилась вязкой с низкой  
текучестью. Смесь выдерживали при 50°C в течение ночи, охлаждали до  
комнатной температуры и быстро центрифугировали для удаления супернатанта.  
Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C до постоянной массы. После  
25 детектирования и анализа оно имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 7, и ДСК  
спектр, показанный на Фиг. 8.

(4) Получение кристаллической формы В сульфата

Взвешивали 150,54 мг соединения в форме свободного основания, к  
которому добавляли 8 мл дихлорметана. Смесь перемешивали при 40°C, и  
30 полного растворения твердого вещества добиться не удалось. Чтобы осадить  
кристаллы суспензионным способом, добавляли 380 мкл (1,1 экв.) раствора серной  
кислоты в метаноле (1 моль/л в MeOH). Смесь выдерживали при 40°C в течение  
ночи, охлаждали до комнатной температуры и быстро центрифугировали для  
удаления супернатанта. Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C до  
35 постоянной массы, получая кристаллическую форму В сульфата. После

детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 9, ДСК спектр, показанный на Фиг. 10, и ТГА спектр, показанный на Фиг. 11.

(5) Получение кристаллической формы А гидрохлорида

5 Взвешивали 150,76 мг соединения в форме свободного основания, к которому добавляли 8 мл дихлорметана. Смесь перемешивали при 40°C, и полного растворения твердого вещества добиться не удалось. Чтобы осадить кристаллы суспензионным способом, добавляли 380 мкл (1,1 экв.) раствора соляной кислоты в этаноле (1 моль/л в EtOH). Смесь выдерживали при 40°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и быстро центрифугировали для удаления супернатанта. Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C до постоянной массы, получая кристаллическую форму А гидрохлорида. После детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 12, ДСК спектр, показанный на Фиг. 13, и ТГА спектр, показанный на Фиг. 14.

(6) Получение кристаллической формы В гидрохлорида

15 Взвешивали 30 мг соединения в форме свободного основания, к которому добавляли 1 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивали при 50°C, и твердое вещество растворялось. Добавляли 77 мкл (1,1 экв.) раствора соляной кислоты в этаноле (1 моль/л в EtOH), и незамедлительно образовывался осадок. Смесь выдерживали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и быстро центрифугировали для удаления супернатанта. Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C до постоянной массы, получая кристаллическую форму В гидрохлорида. После детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 15.

(7) Получение кристаллической формы А гидробромида

25 Взвешивали 10 мг соединения в форме свободного основания, к которому добавляли 400 мкл растворителя ацетона. Смесь перемешивали при 40°C, и твердое вещество практически растворялось. Чтобы осадить кристаллы суспензионным способом, добавляли 1,1 экв. раствора бромистоводородной кислоты в этаноле (1 моль/л в EtOH). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Затем твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи (проводили вакуумную сушку при пониженном давлении и 50°C) до постоянной массы, получая кристаллическую форму А гидробромида. После детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 16, и ДСК спектр, показанный на Фиг. 17.

35 (8) Получение кристаллической формы В гидробромида

Взвешивали 150 мг соединения в форме свободного основания, к которому добавляли 8 мл дихлорметана. Смесь перемешивали при 40°C, и полного растворения твердого вещества добиться не удалось. Чтобы осадить кристаллы суспензионным способом, добавляли 380 мкл (1,1 экв.) раствора бромистоводородной кислоты в метаноле (1 моль/л в MeOH). Смесь выдерживали при 40°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и быстро центрифугировали для удаления супернатанта. Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C до постоянной массы, получая кристаллическую форму В гидробромида. После детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 18, ДСК спектр, показанный на Фиг. 19, и ТГА спектр, показанный на Фиг. 20.

#### (9) Получение кристаллической формы С гидробромида

Взвешивали 30 мг соединения в форме свободного основания, к которому добавляли 1 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивали при 50°C, и твердое вещество растворялось. Добавляли 77 мкл (1,1 экв.) раствора бромистоводородной кислоты в этаноле (1 моль/л в EtOH), и незамедлительно образовывался осадок. Смесь выдерживали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и быстро центрифугировали для удаления супернатанта. Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C до постоянной массы, получая кристаллическую форму С гидробромида. После детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 21.

#### (10) Получение кристаллической формы I для соединения в форме свободного основания

Взвешивали 6 г соединения в форме свободного основания и растворяли в смеси 3:1 DCM/ацетон (250 мл), затем добавляли активированный уголь (0,5 г) и безводный сульфат натрия (15 г) и перемешивали при 40°C в течение 30 минут. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, растворяли в 50 мл ацетона и концентрировали досуха. Добавляли 100 мл ацетона. раствор нагревали до 65°C, вызывая дефлегмацию, а твердое вещество по-прежнему не растворялось полностью. По каплям добавляли 200 мл *n*-гептана, раствор нагревали и перемешивали в течение 1 часа. Нагревание прекращали, раствор естественным образом охлаждался до комнатной температуры, и его перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали с получением беловатого твердого вещества, которое сушили под вакуумом до постоянной массы, получая кристаллическую форму I свободного основания.

После детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 22, и ДСК спектр, показанный на Фиг. 23.

(11) Получение кристаллической формы II свободного основания

10 мг соединения в форме свободного основания (кристаллической формы I) добавляли в стеклянный флакон емкостью 2 мл, куда добавляли 200 мкл растворителя этанола, получая суспензию. Суспензию растирали на магнитной мешалке при 40°C в течение 3 суток и центрифугировали для удаления супернатанта. Далее твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи (проводили вакуумную сушку при пониженном давлении и 50°C), получая кристаллическую форму II. После детектирования и анализа она имеет картину XRPD, показанную на Фиг. 24, и ДСК спектр, показанный на Фиг. 25.

#### 4. Эксперимент по стабильности в твердом состоянии

4.1. Эксперимент по стабильности в твердом состоянии кристаллической формы А метансульфоната соединения

4.1.1. Цель эксперимента: исследовать физическую и химическую стабильность кристаллической формы соединения в условиях высокой температуры, высокой влажности, а также высокой температуры и высокой влажности, чтобы дать обоснование для скрининга кристаллической формы и хранения кристаллической формы соединения.

4.1.2. Приборы и условия анализа методом жидкостной хроматографии

Таблица 39

Прибор	HPLC Agilent 1260		
Подвижная фаза А	0,05%-ный раствор TFA в H <sub>2</sub> O		
Подвижная фаза В	0,05%-ный раствор TFA в ACN		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Вводимый объем	5 мкл		
Хроматографическая колонка	Zorbax BONUS RP (75x4,6 мм; 3,5 мкм)		
Температура колонки	30°C		
Длина волны детекции	262 нм		
Продолжительность градиентного элюирования (мин)	А, %	В, %	
	0,00	60	40
	12,00	25	75
	12,01	60	40

15,00	60	40
-------	----	----

4.1.3. Протокол эксперимента: взвешивали соответствующее количество кристаллической формы А метансульфоната, кристаллической формы А этансульфоната или кристаллической формы В сульфата и оставляли стоять в условиях высокой температуры (60°C), высокой влажности (RH (относительная влажность) 92,5%), высокой температуры и высокой влажности (50°C при RH 75%) в течение 7 и 14 суток. Содержание соли определяли посредством HPLC, используя метод с применением внешнего стандарта, и изменение содержания релевантных веществ рассчитывали, применяя метод нормирования по площади хроматографического пика.

#### 4.1.4. Результаты эксперимента

Таблица 40

Стабильность в твердом состоянии (% возрастания содержания примесей)							
Условия	Кристаллическая форма А метансульфоната	Кристаллическая форма А этансульфоната		Кристаллическая форма В сульфата			
		7-е сутки	14-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Высокая температура	% возрастания содержания общих примесей	<0,2	<0,1	>0,2	<0,1	>0,2	>0,4
	% максимального возрастания содержания единичной примеси	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	>0,1
Высокая влажность	% возрастания содержания общих примесей	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	% максимального возрастания содержания единичной примеси	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Высокая температура и высокая влажность	% возрастания содержания общих примесей	<0,1	<0,1	>0,3	>0,2	>0,2	>0,2

	% максимального возрастания содержания единичной примеси	<0,1	<0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
--	---	------	------	------	------	------	------

Кристаллическая форма А метансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида стабильна в условиях высокой температуры, высокой влажности, а также высокой температуры и высокой влажности. Кристаллическая форма А этансульфоната стабильна в условиях высокой температуры и высокой влажности. Кристаллическая форма В сульфата стабильна в условиях высокой влажности.

### 5. Эксперимент по растворимости в разных средах

5.1. Эксперимент по растворимости соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида в разных средах

5.1.1. Цель эксперимента: исследовать растворимость кристаллической формы А метансульфоната и соединения в форме свободного основания в средах с разными значениями рН, в воде, в растворе, имитирующем желудочный сок в состоянии натошак (FaSSGF), в растворе, имитирующем кишечный сок в состоянии натошак (FaSSIF), и в растворе, имитирующем кишечный сок в состоянии сытости (FeSSIF), чтобы дать обоснование для оценки пригодности соли для разработки лекарственного средства.

5.1.2. Протокол эксперимента: взвешивали по 1-2 мг кристаллической формы II соединения в форме свободного основания и разных солевых форм и соответственно добавляли во флаконы емкостью 1,5 мл для жидкостной хроматографии. Соответственно добавляли по 1 мл буферов с разными значениями рН, раствора, имитирующего желудочный сок в состоянии натошак (FaSSGF), раствора, имитирующего кишечный сок в состоянии натошак (FaSSIF), раствора, имитирующего кишечный сок в состоянии сытости (FeSSIF), и чистой воды. Флаконы помещали на ночь во вращающийся смеситель при комнатной температуре. Через 24 часа раствор образца фильтровали через мембрану со смешанной водно-волокнуистой структурой с диаметром пор 0,45 мкм. Содержание соединения в фильтрате определяли посредством HPLC.

Таблица 41

Метод анализа содержания посредством HPLC			
Прибор	Agilent 1260		
Подвижная фаза А	0,05%-ный раствор TFA в H <sub>2</sub> O		
Подвижная фаза В	0,05%-ный раствор TFA в ACN		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Вводимый объем	5 мкл		
Хроматографическая колонка	Zorbax BONUS RP (75x4,6 мм; 3,5 мкм)		
Температура колонки	30°C		
Длина волны детекции	262 нм		
Продолжительность градиентного элюирования (мин)	A, %	B, %	
	0,00	60	40
	12,00	25	75
	12,01	60	40
	15,00	60	40

5.1.3. Результаты эксперимента показаны в приведенной ниже таблице.

Таблица 42

Среда	Растворимость (мг/мл)	
	Кристаллическая форма II свободного основания	Кристаллическая форма А метансульфоната
Буфер с pH 1, USP (Фармакопея США)	0,0006	0,0023
Буфер с pH 2, USP	0,0006	0,0023
Буфер с pH 3, USP	0,0011	0,0043
Буфер с pH 4, USP	0,0010	0,0036
Буфер с pH 5, USP	0,0008	0,0030
Буфер с pH 6, USP	0,0006	0,0024
Буфер с pH 7, USP	0,0005	0,0022
Буфер с pH 8, USP	0,0005	0,0018
FaSSIF	0,0011	0,0078
FeSSIF	0,0025	0,0113
FaSSGF	0,0007	0,0033
H <sub>2</sub> O	0,0006	0,0019

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

Растворимость кристаллической формы метансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида в соответствующих средах увеличилась более чем в четыре раза по сравнению с растворимостью кристаллической формы II свободного основания, что указывает на то, что растворимость может быть значительно улучшена после образования соли.

### 6. Эксперимент по термодинамической стабильности

6.1. Скрининг полиморфизма метансульфоната соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида

6.1.1. Цель эксперимента: получить термодинамически стабильную кристаллическую форму метансульфоната путем скрининга полиморфных вариантов.

6.1.2. Протокол эксперимента: взвешивали 3-5 мг кристаллической формы А метансульфоната, к которой добавляли 100 мкл соответствующего растворителя. Смесь растирали с применением магнитной мешалки в металлической бане при 35°C в течение 24 часов и центрифугировали. Полученное твердое вещество сушили и для него определяли картину XRPD.

6.1.3. Результаты эксперимента показаны в приведенной ниже таблице.

Таблица 43

№	Растворитель	Метансульфонат
		Результат XRPD
-	Начальная кристаллическая форма	Кристаллическая форма А
1	Этилацетат	Кристаллическая форма А
2	Изопропанол	Кристаллическая форма А
3	Изопропилацетат	Кристаллическая форма А
4	Диоксан	Кристаллическая форма А
5	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир	Кристаллическая форма А
6	Изопропиловый эфир	Кристаллическая форма А
7	Толуол	Кристаллическая форма А

Приведенные выше результаты указывают на то, что кристаллическая форма А метансульфоната 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида является

термодинамически стабильной кристаллической формой метансульфоната.

## 7. Эксперимент по гигроскопичности

7.1. Эксперимент по гигроскопичности кристаллических форм разных солей соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-  
5 е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида

7.1.1. Цель эксперимента: исследовать гигроскопичность кристаллических форм разных солей соединения 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида при разных значениях относительной влажности, чтобы дать обоснование для хранения.

7.1.2. Протокол эксперимента: кристаллические формы разных солей соединения помещали в насыщенный парами воды воздух с разной относительной влажностью для достижения динамического равновесия между соединением и парами воды и рассчитывали процент гигроскопического прироста массы для соединения после достижения равновесия.

Таблица 44. Параметры прибора для измерения динамической сорбции паров (DVS)

Режим работы прибора	SMS Intrinsic
Температура в эксперименте	25°C
Продолжительность сушки	RH 0%, 120 мин
Скорость достижения равновесия (dm/dt)	0,02%/мин (минимально 10 мин, максимально 180 мин)
Размер шага при измерении RH (%)	10%
Градиент при измерении	0-95-0%
Число циклов	2

### 7.1.3. Результаты эксперимента

Таблица 45. Результаты эксперимента для кристаллической формы А метансульфоната

Цикл	Целевая относительная влажность, %	Процент изменения массы, %	
		Сорбция	Десорбция
Цикл 1	0,0	0,000	-0,029
	10,0	0,051	0,030

	20,0	0,096	0,082
	30,0	0,138	0,133
	40,0	0,179	0,190
	50,0	0,222	0,253
	60,0	0,272	0,320
	70,0	0,340	0,395
	80,0	0,446	0,502
	90,0	0,700	0,760
	95,0	1,109	1,109
Цикл 2	0,0	-0,029	-0,046
	10,0	0,024	0,014
	20,0	0,073	0,067
	30,0	0,118	0,118
	40,0	0,162	0,177
	50,0	0,209	0,241
	60,0	0,263	0,305
	70,0	0,331	0,378
	80,0	0,433	0,480
	90,0	0,675	0,734
	95,0	1,076	1,076

Таблица 46. Результаты эксперимента для кристаллической формы А этансульфоната

Цикл	Целевая относительная влажность, %	Процент изменения массы, %	
		Сорбция	Десорбция
Цикл 1	0,0	0,000	-0,012
	10,0	0,051	0,042
	20,0	0,094	0,090
	30,0	0,139	0,137
	40,0	0,183	0,192
	50,0	0,231	0,260
	60,0	0,297	0,334

	70,0	0,401	0,442
	80,0	0,572	0,625
	90,0	1,025	1,135
	95,0	1,927	1,927
<b>Цикл 2</b>			
	0,0	-0,012	-0,016
	10,0	0,037	0,035
	20,0	0,083	0,083
	30,0	0,127	0,130
	40,0	0,174	0,184
	50,0	0,228	0,250
	60,0	0,295	0,321
	70,0	0,388	0,421
	80,0	0,541	0,584
	90,0	0,942	1,020
	95,0	1,683	1,683

Таблица 47. Результаты эксперимента для кристаллической формы В сульфата

Цикл	Целевая относительная влажность, %	Процент изменения массы, %	
		Сорбция	Десорбция
Цикл 1	0,0	-0,002	-0,027
	10,0	0,099	0,087
	20,0	0,171	0,168
	30,0	0,236	0,250
	40,0	0,303	0,341
	50,0	0,376	0,456
	60,0	0,455	0,540
	70,0	0,552	0,652
	80,0	0,691	0,777
	90,0	1,010	1,118
	95,0	1,608	1,608
Цикл 2	0,0	-0,027	-0,051

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

	10,0	0,070	0,065
	20,0	0,147	0,149
	30,0	0,218	0,230
	40,0	0,287	0,322
	50,0	0,369	0,422
	60,0	0,450	0,529
	70,0	0,545	0,632
	80,0	0,682	0,761
	90,0	1,007	1,087
	95,0	1,618	1,618

Таблица 48. Результаты эксперимента для кристаллической формы А гидрохлорида

Цикл	Целевая относительная влажность, %	Процент изменения массы, %	
		Сорбция	Десорбция
Цикл 1	0,0	0,000	-0,041
	10,0	0,131	0,130
	20,0	0,275	0,313
	30,0	4,325	7,258
	40,0	7,346	7,532
	50,0	7,466	7,722
	60,0	7,581	7,825
	70,0	7,709	7,898
	80,0	7,840	7,968
	90,0	8,018	8,071
95,0	8,141	8,141	
Цикл 2	0,0	-0,041	-0,062
	10,0	0,095	0,098
	20,0	0,236	0,273
	30,0	5,345	7,191
	40,0	7,269	7,462
	50,0	7,383	7,649
	60,0	7,492	7,738

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ  
в ответ на Уведомление от 25.03.2024 г.

	70,0	7,610	7,806
	80,0	7,745	7,872
	90,0	7,925	7,972
	95,0	8,047	8,047

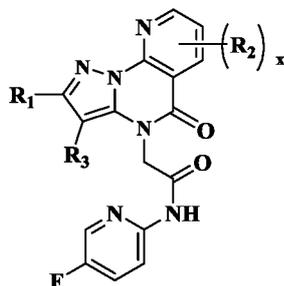
Таблица 49. Результаты эксперимента для кристаллической формы В  
гидробромида

Цикл	Целевая относительная влажность, %	Процент изменения массы, %	
		Сорбция	Десорбция
Цикл 1	0,0	0,000	-0,007
	10,0	0,077	0,140
	20,0	0,166	0,238
	30,0	3,980	4,093
	40,0	4,140	4,247
	50,0	4,233	4,359
	60,0	4,321	4,448
	70,0	4,415	4,532
	80,0	4,529	4,627
	90,0	4,715	4,787
	95,0	4,947	4,947
Цикл 2	0,0	-0,007	-0,019
	10,0	0,070	0,124
	20,0	0,153	0,220
	30,0	3,900	3,962
	40,0	4,030	4,112
	50,0	4,120	4,221
	60,0	4,207	4,310
	70,0	4,297	4,393
	80,0	4,405	4,484
	90,0	4,579	4,641
	95,0	4,796	4,796

Приведенные выше результаты указывают на то, что кристаллическая форма А метансульфоната 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5Н)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида имеет самую низкую гигроскопичность, и гигроскопический прирост массы при 5 относительной влажности 80% не превышает 0,5%. В соответствии с приведенным в Китайской фармакопее описанием гигроскопичности (измеряемой при температуре  $25^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$  и относительной влажности  $80\%\pm 2\%$ ) и определением гигроскопического прироста массы кристаллическая форма А метансульфоната является слабо гигроскопичной.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кислая соль соединения формулы (I-a) или его стереоизомера,



(I-a)

где:

$R_1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила и 5-14-членного гетероарила, причем amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, дейтерированный  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, нитро, оксо,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила, циано-замещенного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила;

$R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано,  $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, причем amino,  $C_{1-6}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил,  $C_{6-10}$ арил и 5-10-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, карбокси, оксо, тиоксо,  $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,

C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила;

R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амина, гидрокси, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-14</sub>арила и 5-14-членного гетероарила, причем амина, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, дейтерированный C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-12</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C<sub>6-14</sub>арил и 5-14-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, амина, гидрокси, циано, нитро, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, циано-замещенного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила и 5-12-членного гетероарила;

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амина, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-14</sub>арила и 5-14-членного гетероарила; и

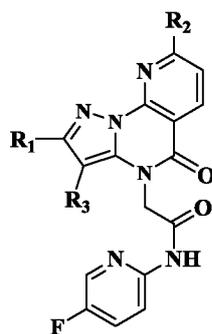
x равно целому числу от 0 до 3, предпочтительно 0, 1 или 2, более предпочтительно 0 или 1;

n равно целому числу от 0 до 3, предпочтительно 0, 1 или 2, более предпочтительно 0 или 1;

кислота в кислой соли представляет собой неорганическую кислоту или органическую кислоту; предпочтительно, неорганическая кислота выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, бромистоводородной кислоты, фтористоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты и фосфорной кислоты; органическая кислота выбрана из группы, состоящей из 2,5-дигидроксибензойной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, уксусной кислоты, этансульфоновой кислоты, дихлоруксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, ацетогидроксамовой кислоты, адипиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминобензойной кислоты, каприновой кислоты, капроновой кислоты, каприловой кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, циклогексансульфаминовой кислоты, камфорсульфоновой кислоты,

аспарагиновой кислоты, камфарной кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, эриторбиновой кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, пироглутаминовой кислоты, винной кислоты, додецилсерной кислоты, дибензоилвинной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактоновой кислоты, гентизиновой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, изетионовой кислоты, лактобионовой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, лауриновой кислоты, камфарной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, тиоциановой кислоты, ундеценовой кислоты, трифторуксусной кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *п*-толуолсульфоновой кислоты и L-яблочной кислоты; и предпочтительно выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, изетионовой кислоты, щавелевой кислоты и бромистоводородной кислоты.

2. Кислая соль по п. 1, отличающаяся тем, что формула (I-a) дополнительно представлена формулой (II-a):



(II-a)

3. Кислая соль по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что

$R_1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-8-членного гетероциклила,

$C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, причем амина,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, дейтерированный  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-8-членный гетероциклил,  $C_{6-10}$ арил и 5-10-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, амина, гидрокси, циано, нитро, оксо,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила, циано-замещенного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила;

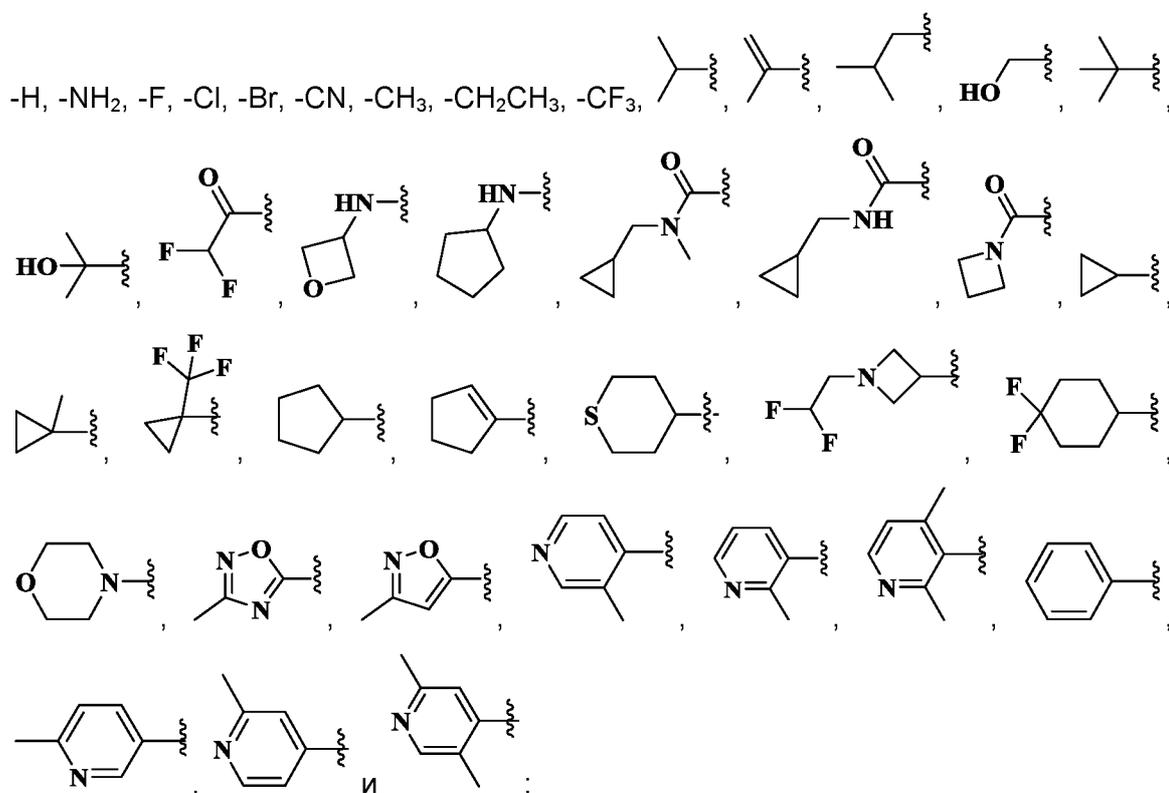
$R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амина, нитро, гидрокси, циано,  $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, причем амина,  $C_{1-3}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил,  $C_{6-10}$ арил и 5-10-членный гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, амина, нитро, гидрокси, циано, карбокси, оксо, тиоксо,  $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила;

предпочтительно,  $R_1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, амина, циано,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , 3-8-членного гетероциклила, содержащего 1-3 атома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 атома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, причем амина,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, содержащий 1-3 атома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы,  $C_{6-10}$ арил и 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена,

амино, гидрокси, циано, нитро, оксо, C<sub>1-3</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, циано-замещенного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила;

R<sub>a</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, циано, C<sub>1-3</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 атома, выбранных из группы, состоящей из N и O, причем амино, C<sub>1-3</sub>алкил, дейтерированный C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-2 атома, выбранных из группы, состоящей из N и O, каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, амино, гидрокси, циано, нитро, оксо, C<sub>1-3</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, циано-замещенного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила;

более предпочтительно, R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

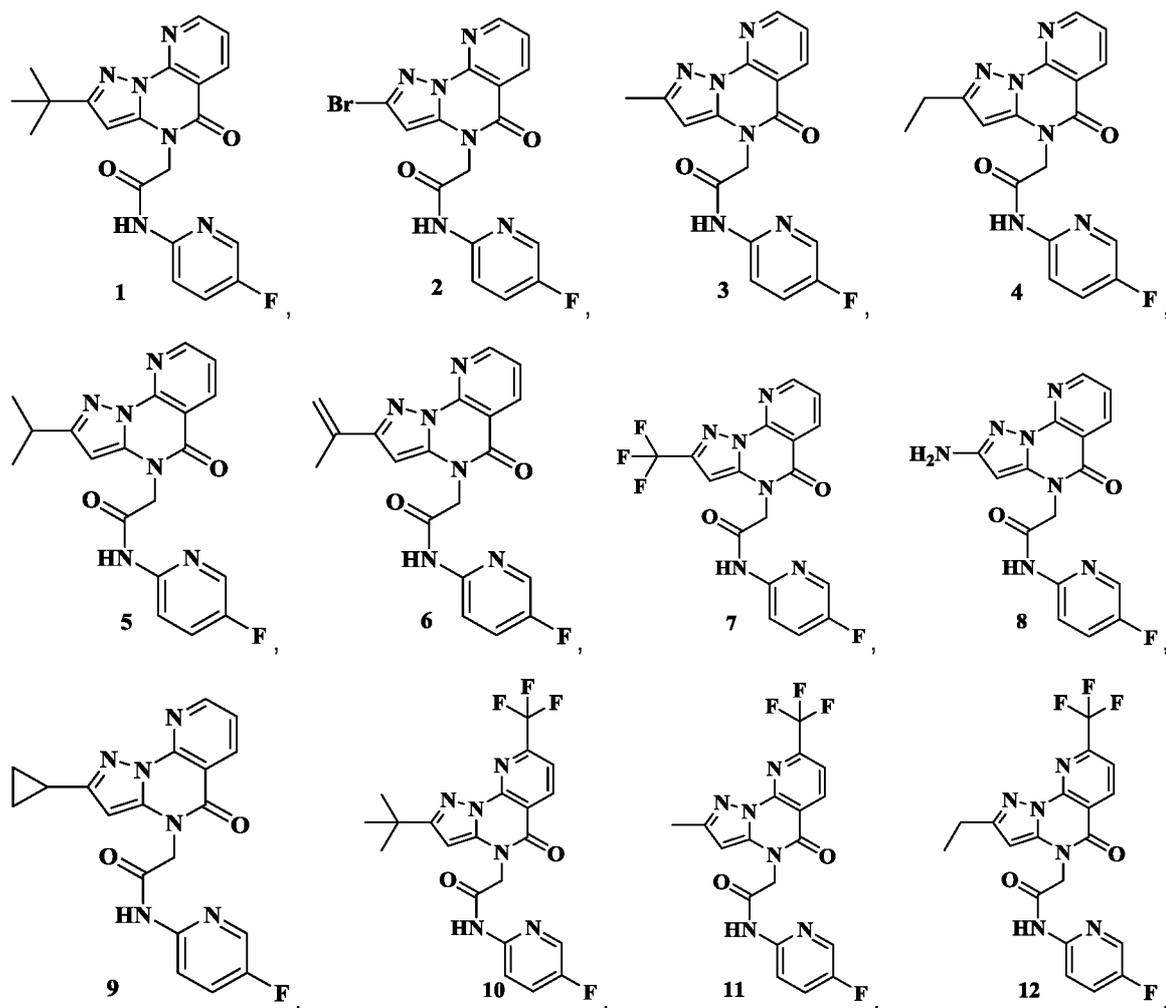


R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидрокси, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила,

дейтерированного  $C_{1-3}$ -алкила,  $C_{1-3}$ -галогеналкила,  $C_{1-3}$ -алкокси,  $C_{1-3}$ -галогеналкокси,  $C_{1-3}$ -гидроксиалкила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ -арила и 5-10-членного гетероарила; и предпочтительно выбран из группы, состоящей из атома водорода, amino, циано, фтора, хлора, брома, метила, изопропила, трифторметила, метокси, циклопропила и морфолинила;

$R_3$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидрокси, циано, оксо, тиоксо,  $C_{1-3}$ -алкила,  $C_{2-3}$ -алкенила,  $C_{2-3}$ -алкинила, дейтерированного  $C_{1-3}$ -алкила,  $C_{1-3}$ -галогеналкила,  $C_{1-3}$ -гидроксиалкила,  $C_{1-3}$ -алкокси,  $C_{1-3}$ -галогеналкокси,  $C_{3-8}$ -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ -арила и 5-10-членного гетероарила; и предпочтительно выбран из группы, состоящей из атома водорода и циано.

4. Кислая соль по любому из п.п. 1-3, отличающаяся тем, что конкретная структура соединения является такой, как приведено ниже:





оксопиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2-(*трет*-бутил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2-этил-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2-циклопропил-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-(1-метилциклопропил)-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2-бром-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)ацетамида;

кристаллическую форму кислой соли 2-(3-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида;

более предпочтительно, кристаллическая форма кислой соли представляет собой кристаллическую форму изетионата, кристаллическую форму сульфата, кристаллическую форму гидрохлорида, кристаллическую форму 1,5-нафталиндисульфоната, кристаллическую форму метансульфоната, кристаллическую форму этансульфоната, кристаллическую форму гидробромида, кристаллическую форму фосфата, кристаллическую форму бензолсульфоната, кристаллическую форму оксалата, кристаллическую форму малеата, кристаллическую форму адипата, кристаллическую форму гидрохлорида,

кристаллическую форму цитрата, кристаллическую форму малоната, кристаллическую форму L-малата, кристаллическую форму памоата, кристаллическую форму *l*-толуолсульфоната или кристаллическую форму фумарата.

8. Кристаллическая форма кислой соли по п. 7, отличающаяся тем, что, указанная кристаллическая форма кислой соли 2-(2-циано-5-оксо-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидин-4(5H)-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида представляет собой:

кристаллическую форму А метансульфоната, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $13,7 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,9 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $20,4 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,4 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $19,6 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $16,4 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,3 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $5,3 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $7,9 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $11,9 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А метансульфоната содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $13,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,9 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $13,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $5,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $11,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,3 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А метансульфоната возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $7,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $18,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,1 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А метансульфоната содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $7,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,3 \pm 0,2^\circ$ ,

11,9±0,2°, 13,7±0,2°, 13,9±0,2°, 15,4±0,2°, 16,4±0,2°, 17,6±0,2°, 18,8±0,2°, 19,6±0,2°, 20,4±0,2°, 21,0±0,2°, 21,9±0,2°, 23,3±0,2°, 24,1±0,2°, предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А метансульфоната показана на Фиг. 1, или ее ДСК спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 2, или ее ТГА спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 3;

либо кристаллическую форму А этансульфоната, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при 15,0±0,2°, или дифракционный пик при 21,1±0,2°, или дифракционный пик при 23,1±0,2°, или дифракционный пик при 19,8±0,2°, или дифракционный пик при 12,5±0,2°, или дифракционный пик при 9,0±0,2°, или дифракционный пик при 12,3±0,2°, или дифракционный пик при 24,6±0,2°, или дифракционный пик при 10,3±0,2°, или дифракционный пик при 6,1±0,2°; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А этансульфоната содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 15,0±0,2°, 21,1±0,2°, 23,1±0,2°, предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при 2θ, равных 19,8±0,2°, 12,5±0,2°, 9,0±0,2°, 12,3±0,2°, 24,6±0,2°, предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А этансульфоната возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 10,3±0,2°, 6,1±0,2°, 16,1±0,2°, 19,2±0,2°, 23,6±0,2°, 30,7±0,2°, 9,6±0,2°; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А этансульфоната содержит один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 15,0±0,2°, 21,1±0,2°, 23,1±0,2°, 19,8±0,2°, 12,5±0,2°, 9,0±0,2°, 12,3±0,2°, 24,6±0,2°, 10,3±0,2°, 6,1±0,2°, 16,1±0,2°, 19,2±0,2°, 23,6±0,2°, 30,7±0,2°, 9,6±0,2°;

19,2±0,2°, 23,6±0,2°, 30,7±0,2°, 9,6±0,2°, предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А этансульфоната показана на Фиг. 4, или ее ДСК спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 5, или ее ТГА спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 6;

либо кристаллическую форму А сульфата, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при 22,5±0,2°, или дифракционный пик при 15,9±0,2°, или дифракционный пик при 22,3±0,2°, или дифракционный пик при 16,8±0,2°, или дифракционный пик при 22,9±0,2°, или дифракционный пик при 32,1±0,2°, или дифракционный пик при 14,0±0,2°, или дифракционный пик при 21,1±0,2°, или дифракционный пик при 11,2±0,2°, или дифракционный пик при 26,1±0,2°; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А сульфата содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 22,5±0,2°, 15,9±0,2°, 22,3±0,2°, предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при 2θ, равных 16,8±0,2°, 22,9±0,2°, 32,1±0,2°, 14,0±0,2°, 21,1±0,2°, предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А сульфата возможно также содержит один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 11,2±0,2°, 26,1±0,2°, 28,2±0,2°, 37,8±0,2°, 15,5±0,2°, 26,5±0,2°, 36,4±0,2°; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А сульфата содержит один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 22,5±0,2°, 15,9±0,2°, 22,3±0,2°, 16,8±0,2°, 22,9±0,2°, 32,1±0,2°, 14,0±0,2°, 21,1±0,2°, 11,2±0,2°, 26,1±0,2°, 28,2±0,2°, 37,8±0,2°,

15,5±0,2°, 26,5±0,2°, 36,4±0,2°, предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А сульфата показана на Фиг. 7, ее ДСК спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 8;

либо кристаллическую форму В сульфата, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при 15,3±0,2°, или дифракционный пик при 21,5±0,2°, или дифракционный пик при 10,6±0,2°, или дифракционный пик при 19,8±0,2°, или дифракционный пик при 20,1±0,2°, или дифракционный пик при 12,6±0,2°, или дифракционный пик при 25,2±0,2°, или дифракционный пик при 9,2±0,2°, или дифракционный пик при 9,9±0,2°, или дифракционный пик при 23,4±0,2°; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В сульфата содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 15,3±0,2°, 21,5±0,2°, 10,6±0,2°, предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при 2θ, равных 19,8±0,2°, 20,1±0,2°, 12,6±0,2°, 25,2±0,2°, 9,2±0,2°, предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В сульфата возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 9,9±0,2°, 23,4±0,2°, 6,3±0,2°, 16,7±0,2°, 23,9±0,2°, 33,8±0,2°, 16,3±0,2°; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В сульфата содержит один или несколько дифракционных пиков при 2θ, равных 15,3±0,2°, 21,5±0,2°, 10,6±0,2°, 19,8±0,2°, 20,1±0,2°, 12,6±0,2°, 25,2±0,2°, 9,2±0,2°, 9,9±0,2°, 23,4±0,2°, 6,3±0,2°, 16,7±0,2°, 23,9±0,2°, 33,8±0,2°, 16,3±0,2°, предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В сульфата показана на Фиг. 9, ее ДСК спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 10, ее ТГА спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 11;

либо кристаллическую форму А гидрохлорида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $15,0 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,9 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,7 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $5,3 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $24,8 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $29,5 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $7,5 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,8 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,3 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,6 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидрохлорида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $5,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $29,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $7,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,8 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидрохлорида возможно также содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $21,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $18,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $25,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $28,4 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидрохлорида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $5,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $29,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $7,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $18,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $25,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $28,4 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидрохлорида показана на Фиг. 12, или ее ДСК спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 13, или ее ТГА спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 14;

либо кристаллическую форму В гидрохлорида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $15,9\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $5,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $21,7\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $26,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $4,6\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $28,4\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $17,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,2\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,9\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $5,2\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $21,7\pm 0,2^\circ$ ,  $26,0\pm 0,2^\circ$ ,  $4,6\pm 0,2^\circ$ ,  $28,4\pm 0,2^\circ$ ,  $9,2\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида возможно дополнительно содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $17,3\pm 0,2^\circ$ ,  $15,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $38,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $23,8\pm 0,2^\circ$ ,  $29,5\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $15,9\pm 0,2^\circ$ ,  $22,2\pm 0,2^\circ$ ,  $5,2\pm 0,2^\circ$ ,  $21,7\pm 0,2^\circ$ ,  $26,0\pm 0,2^\circ$ ,  $4,6\pm 0,2^\circ$ ,  $28,4\pm 0,2^\circ$ ,  $9,2\pm 0,2^\circ$ ,  $17,3\pm 0,2^\circ$ ,  $15,2\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $38,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $23,8\pm 0,2^\circ$ ,  $29,5\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидрохлорида показана на Фиг. 15;

либо кристаллическую форму А гидробромида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $5,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,7\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $14,8\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,5\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,5\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $28,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $30,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,4\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $26,5\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидробромида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $22,7\pm 0,2^\circ$ ,  $14,8\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $22,5\pm 0,2^\circ$ ,  $28,0\pm 0,2^\circ$ ,  $30,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,4\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидробромида возможно также содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $26,5\pm 0,2^\circ$ ,  $34,9\pm 0,2^\circ$ ,  $15,8\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,2^\circ$ ,  $31,9\pm 0,2^\circ$ ,  $37,0\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидробромида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,3\pm 0,2^\circ$ ,  $22,7\pm 0,2^\circ$ ,  $14,8\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $22,5\pm 0,2^\circ$ ,  $28,0\pm 0,2^\circ$ ,  $30,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,4\pm 0,2^\circ$ ,  $23,3\pm 0,2^\circ$ ,  $26,5\pm 0,2^\circ$ ,  $34,9\pm 0,2^\circ$ ,  $15,8\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,2^\circ$ ,  $31,9\pm 0,2^\circ$ ,  $37,0\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы А гидробромида показана на Фиг. 16, или ее ДСК спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 17;

либо кристаллическую форму В гидробромида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $23,4 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,9 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $16,2 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $14,2 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $5,3 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,6 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $23,1 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $24,1 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $14,8 \pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $9,5 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидробромида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $23,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,2 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $14,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $5,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,1 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидробромида возможно также содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $14,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $13,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $29,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $32,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,2 \pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит по меньшей мере любые 2-3, или 4-5, или 6-7 из указанных выше дифракционных пиков; еще более предпочтительно содержит любые 2, 3, 4, 5, 6, 7 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидробромида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $23,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $5,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $13,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $29,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $32,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,2 \pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6, 8 или 10 из указанных выше дифракционных пиков;

наиболее предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы В гидробромида показана на Фиг. 18, или ее ДСК спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 19, или ее ТГА спектр по существу является таким, как показано на Фиг. 20;

либо кристаллическую форму С гидробромида, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке которой имеет дифракционный пик при  $5,2\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $15,7\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $22,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $10,5\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $17,4\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $38,0\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $26,3\pm 0,2^\circ$ , или дифракционный пик при  $28,0\pm 0,2^\circ$ ; предпочтительно содержит любые 2-5, или 3-5, или 3-6, или 3-8, или 5-8, или 6-8 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит любые 6, 7 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы С гидробромида содержит по меньшей мере один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $22,3\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2 из указанных выше дифракционных пиков, более предпочтительно содержит 3 из указанных выше дифракционных пиков; возможно, может дополнительно содержать по меньшей мере один дифракционный пик при  $2\theta$ , равных  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $38,0\pm 0,2^\circ$ ,  $26,3\pm 0,2^\circ$ ,  $28,0\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит 2, 3, 4 или 5 из указанных выше дифракционных пиков;

более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы С гидробромида содержит один или несколько дифракционных пиков при  $2\theta$ , равных  $5,2\pm 0,2^\circ$ ,  $15,7\pm 0,2^\circ$ ,  $22,3\pm 0,2^\circ$ ,  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $38,0\pm 0,2^\circ$ ,  $26,3\pm 0,2^\circ$ ,  $28,0\pm 0,2^\circ$ , предпочтительно содержит любые 4, 5, 6 или 8 из указанных выше дифракционных пиков;

еще более предпочтительно, картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы С гидробромида показана на Фиг. 21.

**9.** Кристаллическая форма кислой соли по п. 8, отличающаяся тем, что положения десяти дифракционных пиков с самым высоким значением относительной интенсивности на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке для каждой кристаллической формы определены с погрешностью  $2\theta$ , составляющей от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,5^\circ$ , предпочтительно от  $\pm 0,2^\circ$  до  $\pm 0,3^\circ$ , наиболее предпочтительно  $\pm 0,2^\circ$ , относительно дифракционных пиков в соответствующих положениях на картине дифракции рентгеновских лучей на порошке, представленной на фигуре.

**10.** Кристаллическая форма кислой соли по п. 8 или 9, отличающаяся тем, что данная кристаллическая форма кислой соли является гидратом или ангидратом.

11. Способ получения кислой соли по любому из п.п. 1-7 или кристаллической формы кислой соли по любому из п.п. 8-10, включающий стадии, на которых:

1) взвешивают соответствующее количество свободного основания и растворяют его в растворителе;

2) добавляют соответствующее количество кислоты и перемешивают;

3) быстро центрифугируют или отстаивают с получением кислой соли;

или включающий стадии, на которых:

1) взвешивают соответствующее количество свободного основания и растворяют его в растворителе;

2) добавляют соответствующее количество кислоты и перемешивают;

3) центрифугируют и сушат с получением кристаллической формы кислой соли;

при этом растворитель представляет собой органический растворитель, предпочтительно по меньшей мере один из метанола, этанола, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, толуола, изопропилацетата, *трет*-бутанола, *н*-бутанола, ацетона, 2-бутанона, дихлорметана, этилацетата или 1,4-диоксана;

кислота выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, бромистоводородной кислоты, фтористоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, фосфорной кислоты, 2,5-дигидроксибензойной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, уксусной кислоты, дихлоруксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, ацетогидроксамовой кислоты, адипиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминобензойной кислоты, каприновой кислоты, капроновой кислоты, каприловой кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, циклогексансульфаминовой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, аспарагиновой кислоты, камфарной кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, эриторбиновой кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, пироглутаминовой кислоты, винной кислоты, додецилсерной кислоты, дибензоилвинной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактоновой кислоты, гентизиновой кислоты, глutarовой кислоты, 2-оксоглutarовой кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, изетионовой кислоты, лактобионовой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, лауриновой кислоты, камфарной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты,

нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, палмовой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себаценовой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, тиоциановой кислоты, ундеценовой кислоты, трифторуксусной кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *п*-толуолсульфоновой кислоты и L-яблочной кислоты; и предпочтительно выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, изетионовой кислоты, щавелевой кислоты и бромистоводородной кислоты.

**12.** Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кислой соли по любому из п.п. 1-7 или кристаллической формы кислой соли по любому из п.п. 8-10 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

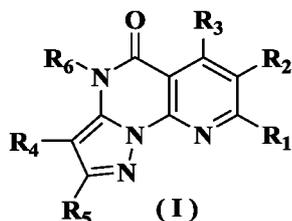
**13.** Применение кислой соли по любому из п.п. 1-7 или кристаллической формы кислой соли по любому из п.п. 8-10 либо фармацевтической композиции по п. 12 для получения лекарственного средства-ингибитора P2X3.

**14.** Применение кислой соли по любому из п.п. 1-7 или кристаллической формы кислой соли по любому из п.п. 8-10 либо фармацевтической композиции по п. 12 для получения лекарственного средства для лечения нейрогенного заболевания;

предпочтительно нейрогенное заболевание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из гинекологического заболевания, болезненного состояния мочевыводящих путей, респираторного расстройства и связанного с болью заболевания или состояния;

более предпочтительно, нейрогенное заболевание выбрано из группы, состоящей из эндометриоза, гиперактивного мочевого пузыря, легочного фиброза и хронического кашля; при этом связанное с болью заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из нейропатической боли и боли или дискомфорта, связанных с фибромой матки.

**15.** Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

каждый из  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси и  $-(CH_2)_{n1}C(O)R_a$ ;

каждый из  $R_4$ ,  $R_5$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси и  $-(CH_2)_{n1}C(O)R_a$ ;

$R_6$  выбран из группы, состоящей из атома водорода и защитной группы;

$R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;

при этом амино, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, гетероциклилалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси и  $-(CH_2)_{n1}$  - каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;  $n1$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

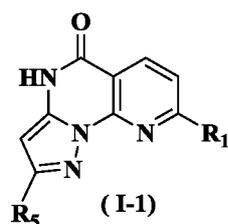
предпочтительно,

когда  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_6$  одновременно представляют собой атом водорода, тогда  $R_5$  не является  $-C(CH_3)_3$  или  $-COOCH_3$ ;

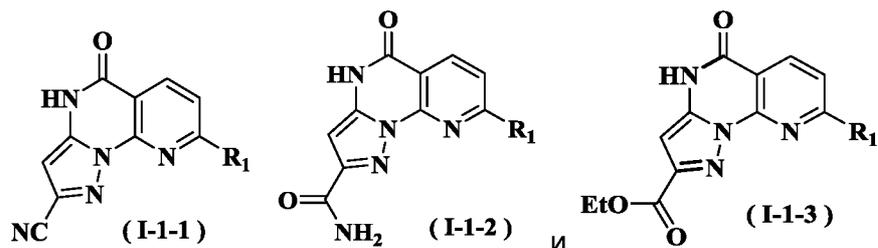
когда  $R_1$  представляет собой  $-CF_3$ , а  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_6$  одновременно представляют собой атом водорода, тогда  $R_5$  не является  $-CH_2CH_3$ , H или Br;

когда  $R_1$  представляет собой  $-CF_3$ , а  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  и  $R_6$  одновременно представляют собой атом водорода, тогда  $R_4$  не является  $-CN$ ;

более предпочтительно, структура соединения формулы (I) представлена формулой (I-1):



еще более предпочтительно, структура соединения выбрана из группы, состоящей из формулы (I-1-1), формулы (I-1-2) и формулы (I-1-3):



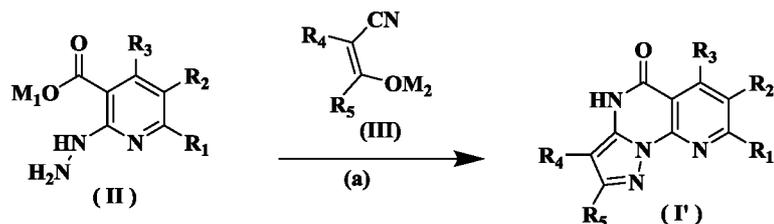
где

$R_1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, циано,  $C_{1-8}$ алкила,  $C_{1-8}$ алкокси,  $C_{1-8}$ галогеналкила и  $C_{1-8}$ галогеналкокси, предпочтительно выбран из группы, состоящей из циано,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкила и  $C_{1-3}$ галогеналкокси, и более предпочтительно выбран из группы, состоящей из метила, этила, трифторметила, метокси и циано;

$R_5$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, циано,  $C_{1-8}$ алкила,  $C_{1-8}$ алкокси,  $C_{1-8}$ галогеналкила,  $C_{1-8}$ галогеналкокси и  $-C(O)R_a$ , предпочтительно выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, циано и  $-C(O)R_a$ , и более предпочтительно выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома и  $-C(O)R_a$ ;

$R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, amino,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкила и  $C_{1-3}$ галогеналкокси, и предпочтительно выбран из группы, состоящей из amino, метокси, этокси и изопропокси.

16. Способ получения соединения формулы (I'), отличающийся тем, что он включает стадию (a), на которой:

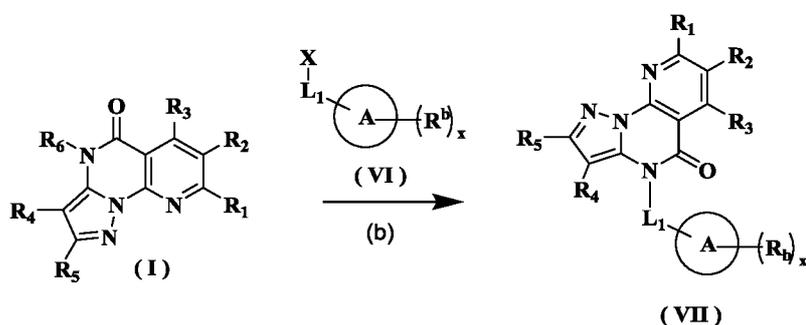


проводят реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в условиях, при которых можно получить соединение формулы (I') или его соль, с получением соединения формулы (I') или его соли;

каждый из  $M_1$ ,  $M_2$  независимо выбран из группы, состоящей из H, Li, Na, K и Cs, при этом  $M_1$  предпочтительно представляет собой H,  $M_2$  предпочтительно представляет собой Na или K;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  являются такими, как определено в п. 15.

17. Способ получения соединения формулы (VII), отличающийся тем, что он включает стадию (b), на которой:



проводят реакцию соединения формулы (I) с соединением формулы (VI) с получением соединения формулы (VII);

где X представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор или бром, и более предпочтительно хлор или бром;

$L_1$  выбран из группы, состоящей из  $-(CH_2)_{n2}-$ ,  $-(CH_2)_{n2}O-$ ,  $-(CH_2)_{n2}S-$ ,  $-(CH_2)_{n2}NR_c-$ ,  $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_c-$  и  $-(CH_2)_{n2}NR_cC(O)-$ , предпочтительно  $-CH_2C(O)NH-$ ;

$n_2$  равно 0, 1, 2 или 3;

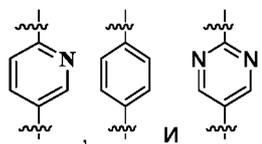
$x$  равно 0, 1, 2 или 3;

каждый из  $R_b$ ,  $R_c$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклизалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;

при этом амино, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, гидроксидалкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, алкинил, гетероциклизалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси и  $-(CH_2)_{n2}-$  каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклизалкила, циклоалкила,

гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;  $R_b$  предпочтительно представляет собой галоген;  $R_c$  предпочтительно представляет собой H;

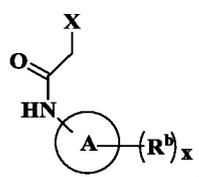
кольцо A выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила,



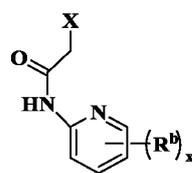
арила и гетероарила, предпочтительно

и/или

соединение формулы (VI) предпочтительно представляет собой

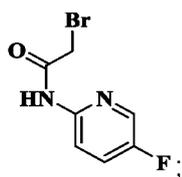


более предпочтительно



и еще более

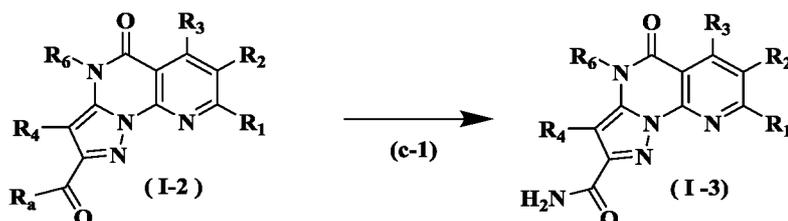
предпочтительно



$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  являются такими, как определено в п. 15;

возможно, указанный способ получения соединения формулы (VII) также включает стадию получения соединения формулы (I), при этом стадия получения соединения формулы (I) включает способ по п. 16.

**18.** Способ получения соединения формулы (I-3), отличающийся тем, что он включает стадию (с-1), на которой:



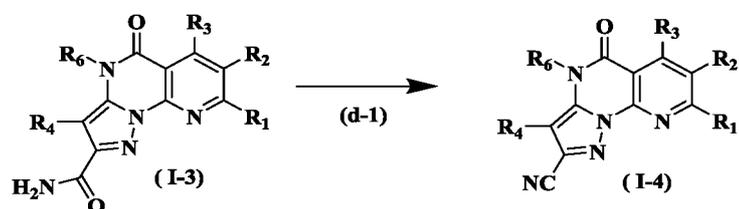
подвергают соединение формулы (I-2) реакции восстановительного аминирования в присутствии газообразного аммиака или эквивалентов газообразного аммиака с получением соединения формулы (I-3);

при этом эквивалентом газообразного аммиака является раствор аммиака в органическом растворителе или водный раствор аммиака; причем раствор аммиака в органическом растворителе предпочтительно представляет собой раствор аммиака в метаноле, раствор аммиака в этаноле, раствор аммиака в изопропаноле или раствор аммиака в диоксане;

$R_a$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, алкокси, галогеналкокси, арилокси и гетероарилокси, при этом алкокси, галогеналкокси, арилокси и гетероарилокси каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома дейтерия, галогена, амина, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_6$  являются такими, как определено в п. 15.

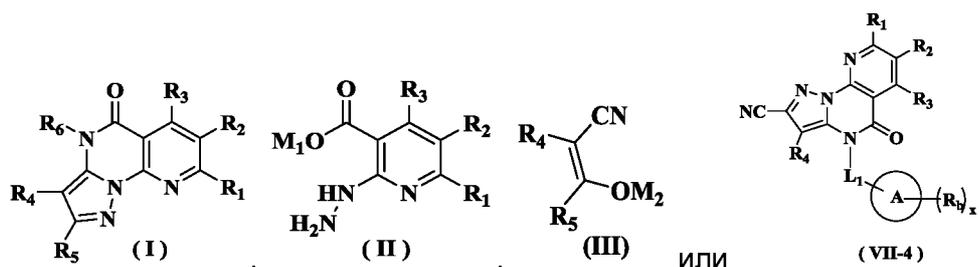
19. Способ получения соединения формулы (I-4), отличающийся тем, что он включает стадию (d-1), на которой:



проводят реакцию соединения формулы (I-3) в присутствии дегидратирующего агента с получением соединения формулы (I-4); при этом дегидратирующий агент предпочтительно представляет собой одно или более из уксусного ангидрида, трифторуксусного ангидрида,  $P_2O_5$ , хлористого цианура, оксихлорида фосфора, трихлорида фосфора и концентрированной серной кислоты;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_6$  являются такими, как определено в п. 15.

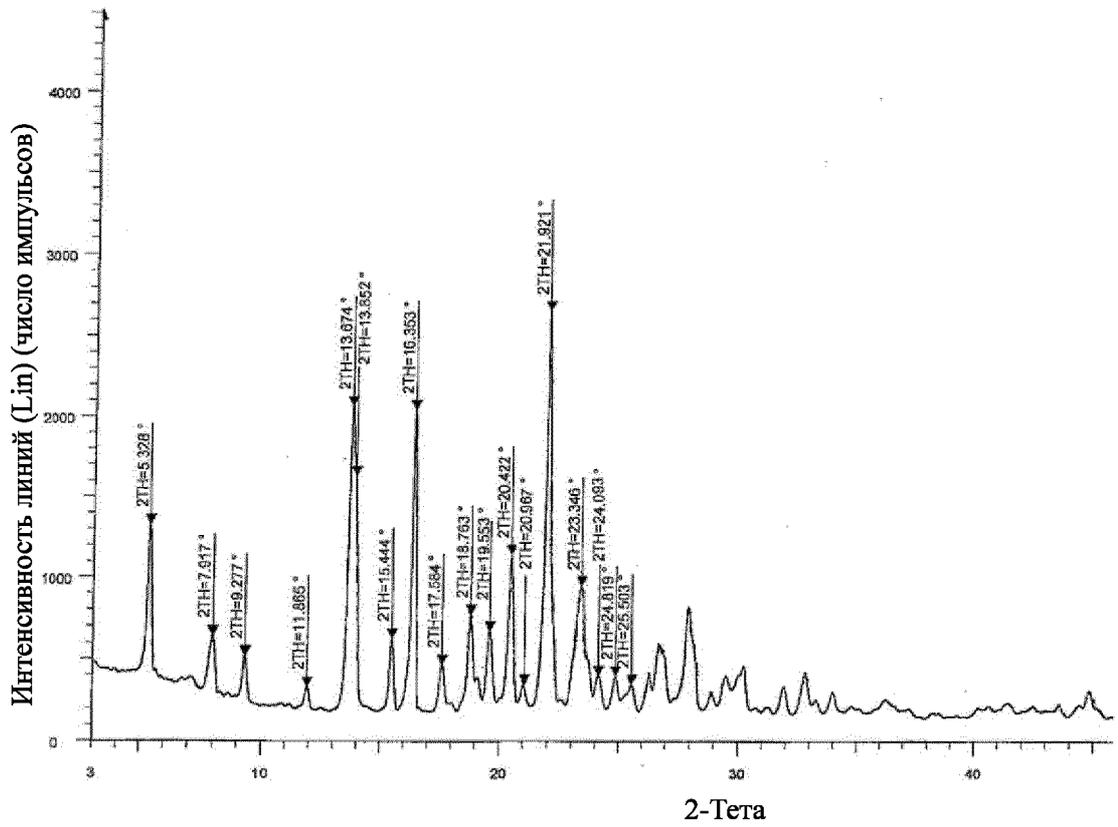
20. Применение соединения формулы (I), соединения формулы (II) и соединения формулы (III), причем соединение формулы (I), соединение формулы (II) и соединение формулы (III) применяются в качестве промежуточных соединений для получения ингибитора P2X3, при этом указанный ингибитор P2X3 предпочтительно представляет собой ингибитор P2X3, содержащий коровую структуру 4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиримидина, и более предпочтительно, соединение формулы (VII-4):



где  $L_1$ ,  $x$ ,  $R_b$ , кольцо  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  являются такими, как определено в п. 17;

$M_1$ ,  $M_2$  являются такими, как определено в п. 16.

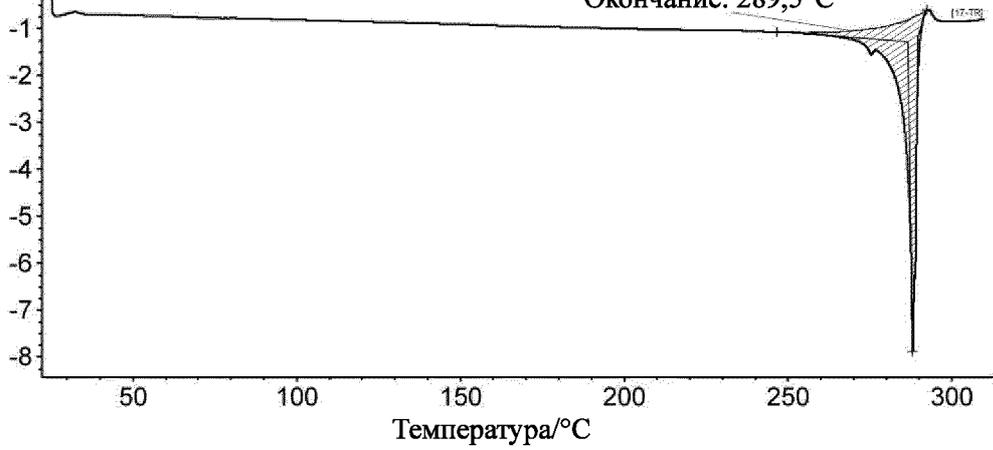
1



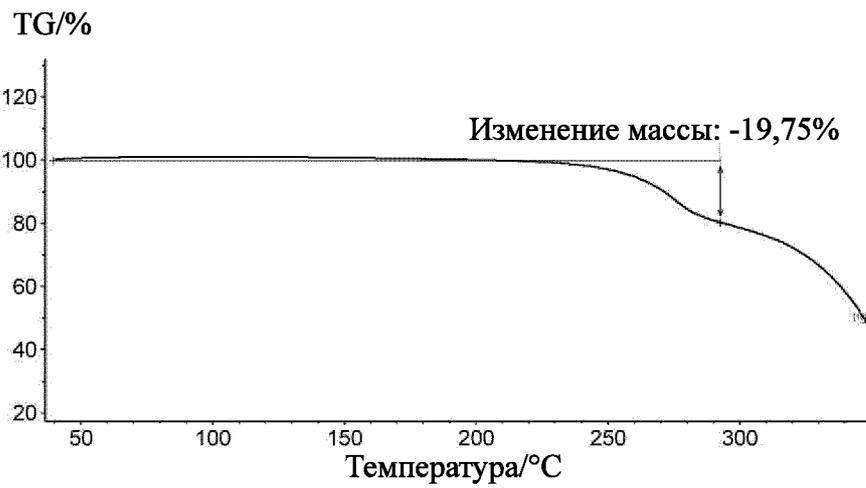
ФИГ. 1

ДСК (мВт/мг)

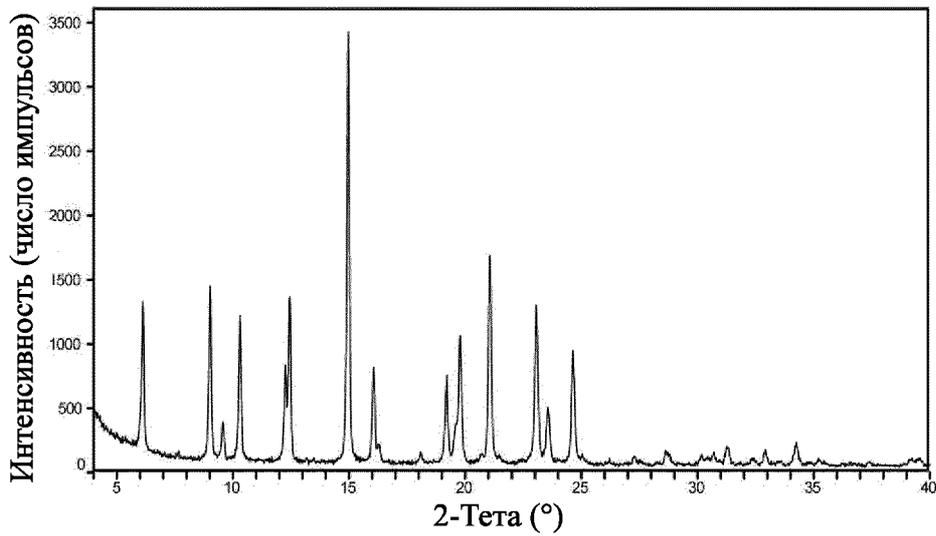
↑ Экзотермический процесс



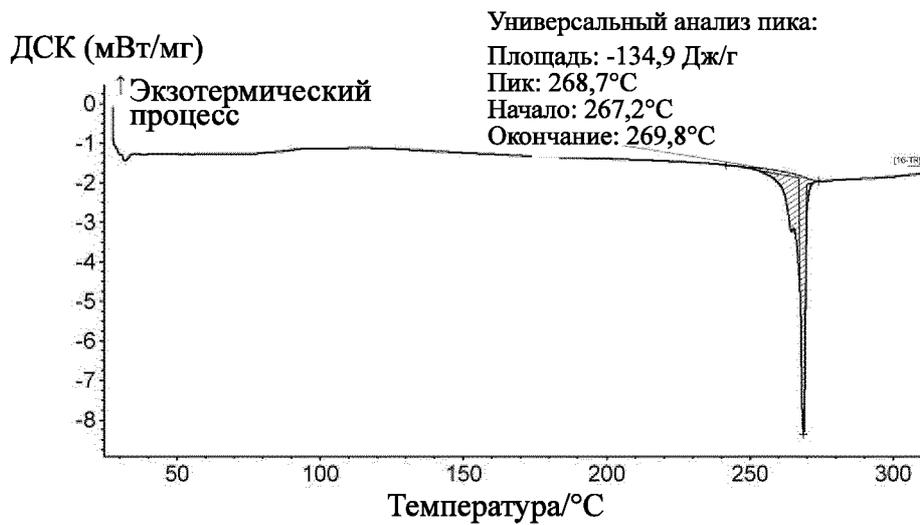
ФИГ. 2



ФИГ. 3

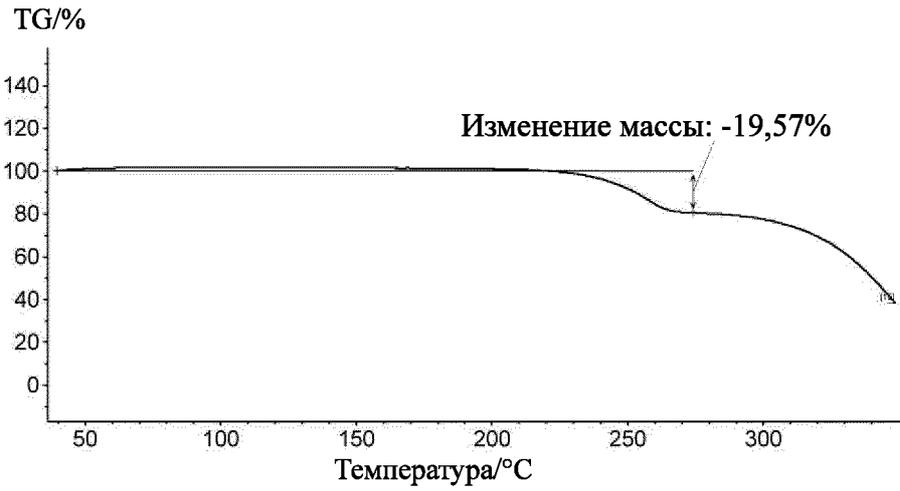


ФИГ. 4

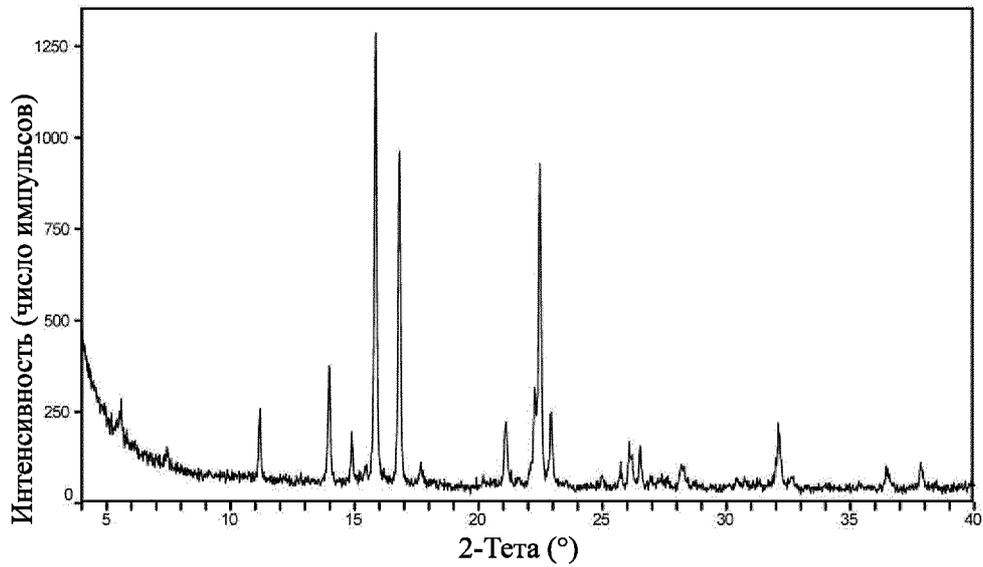


ФИГ. 5

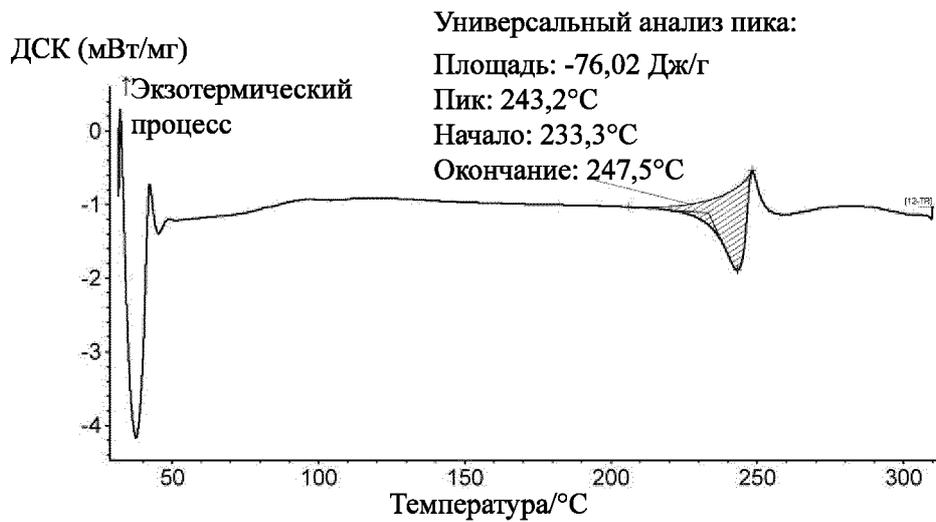
3



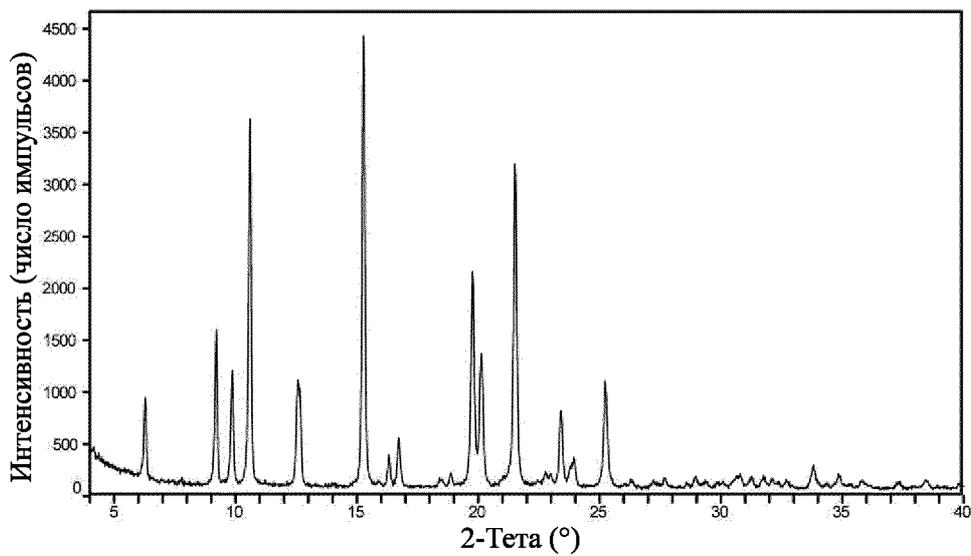
**ФИГ. 6**



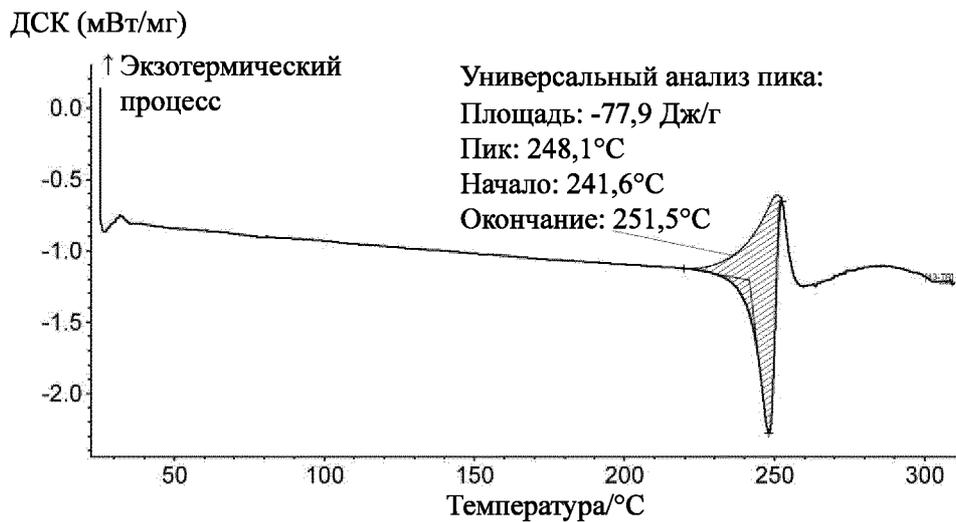
**ФИГ. 7**



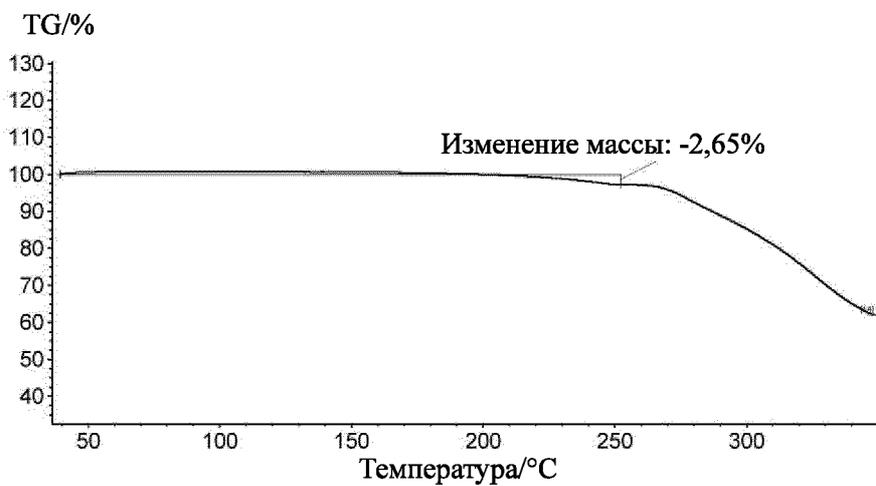
**ФИГ. 8**



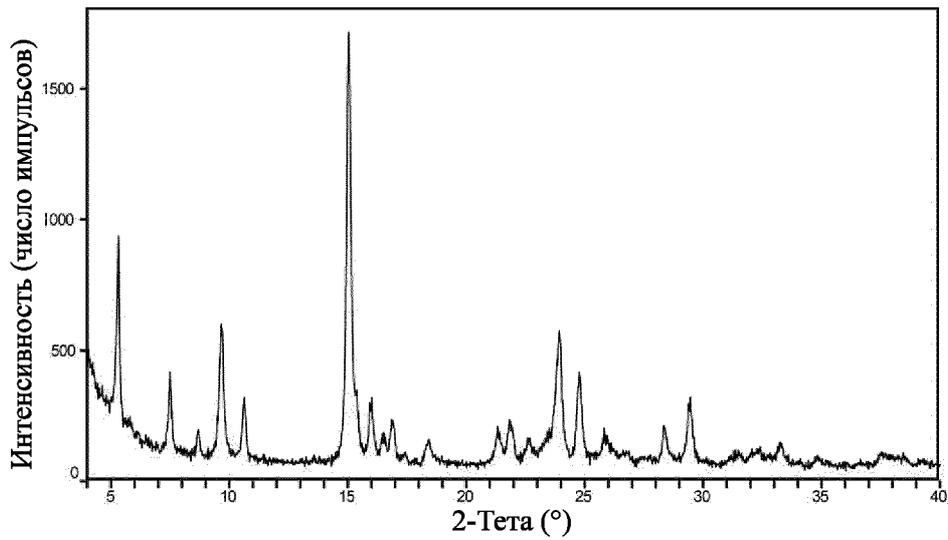
ФИГ. 9



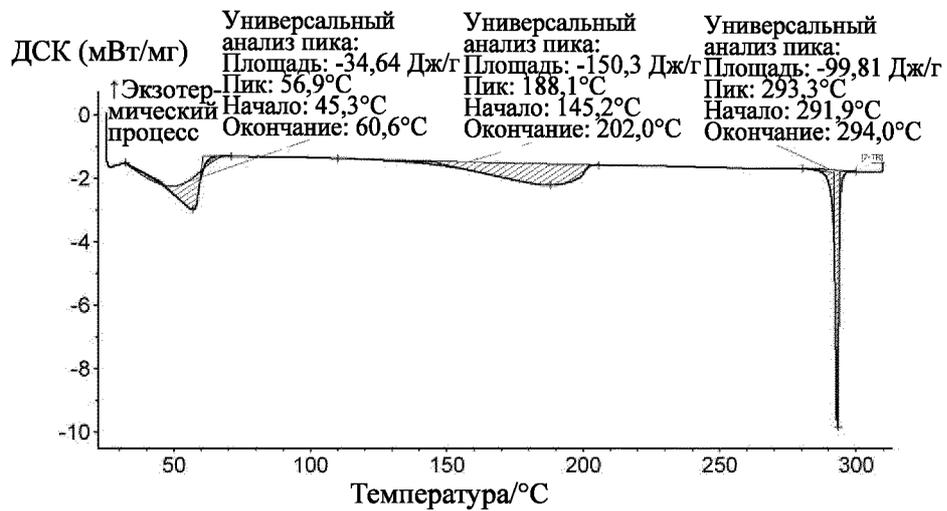
ФИГ. 10



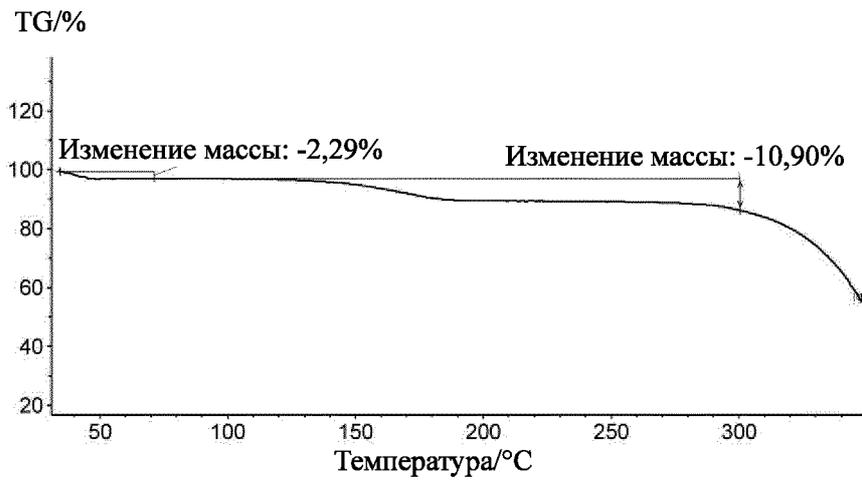
ФИГ. 11



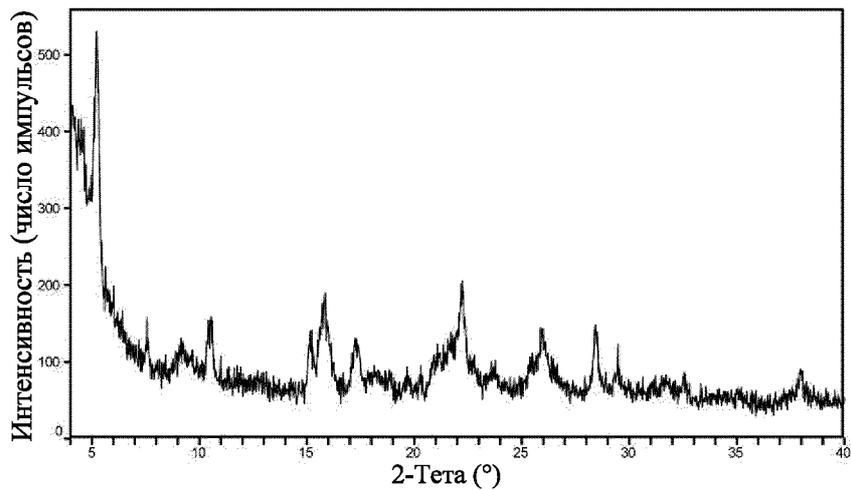
ФИГ. 12



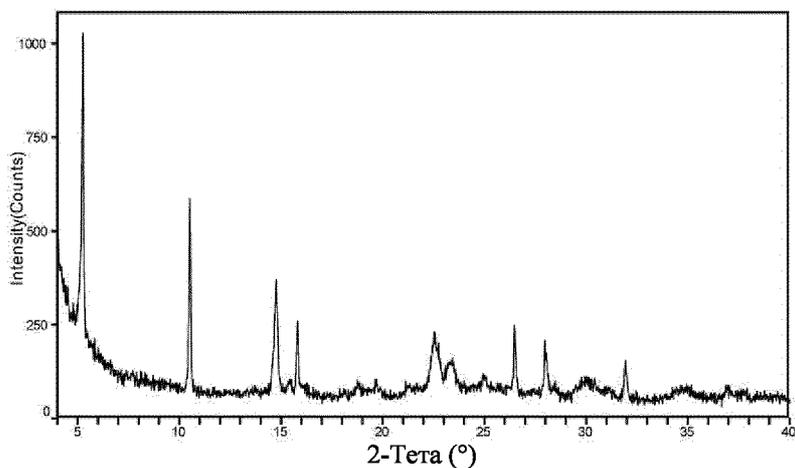
ФИГ. 13



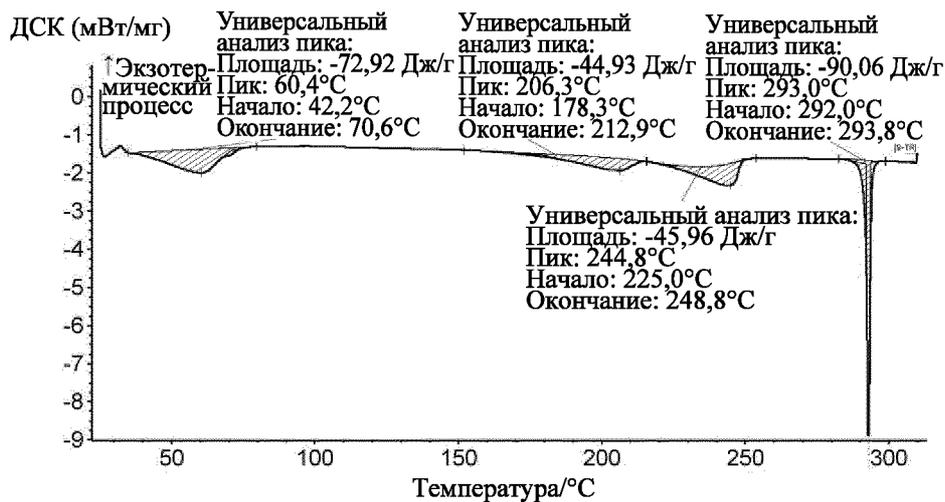
ФИГ. 14



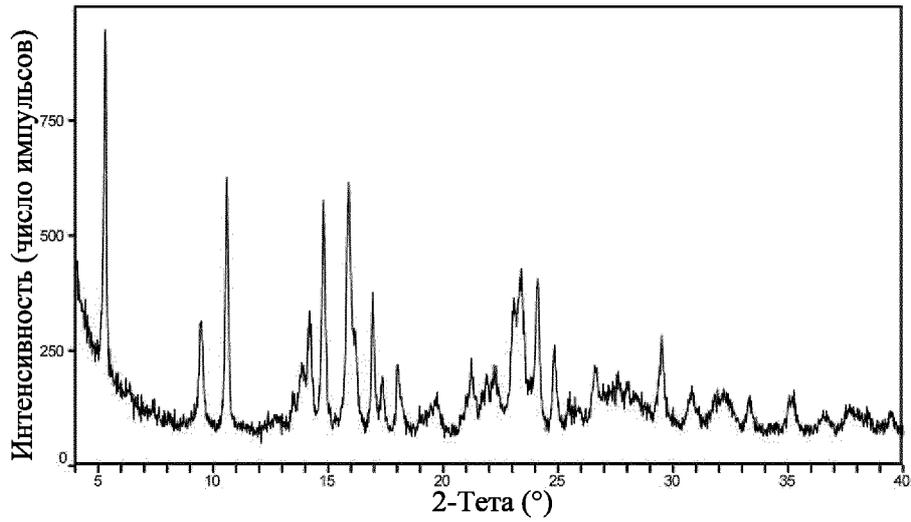
ФИГ. 15



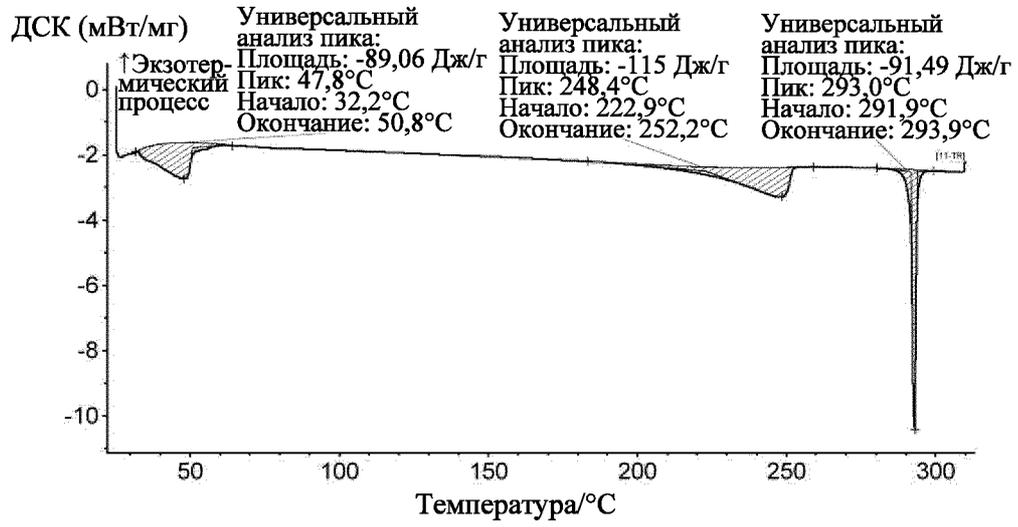
ФИГ. 16



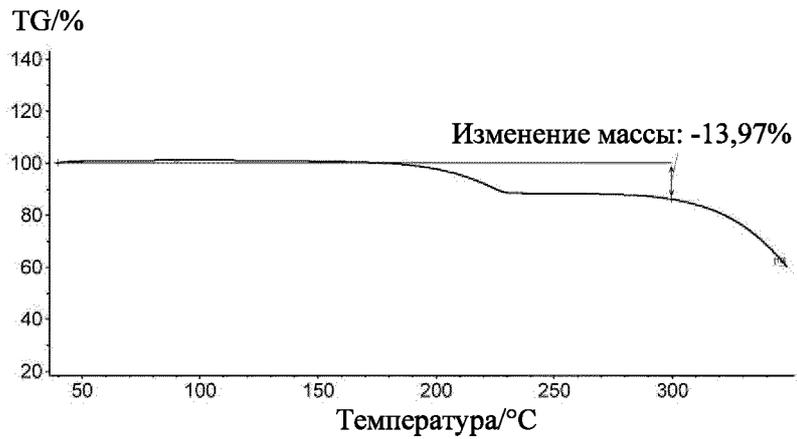
ФИГ. 17



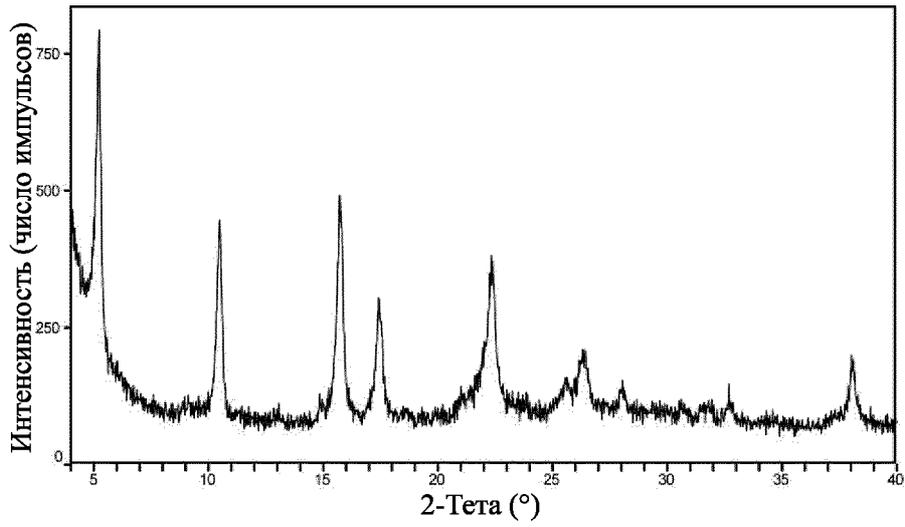
ФИГ. 18



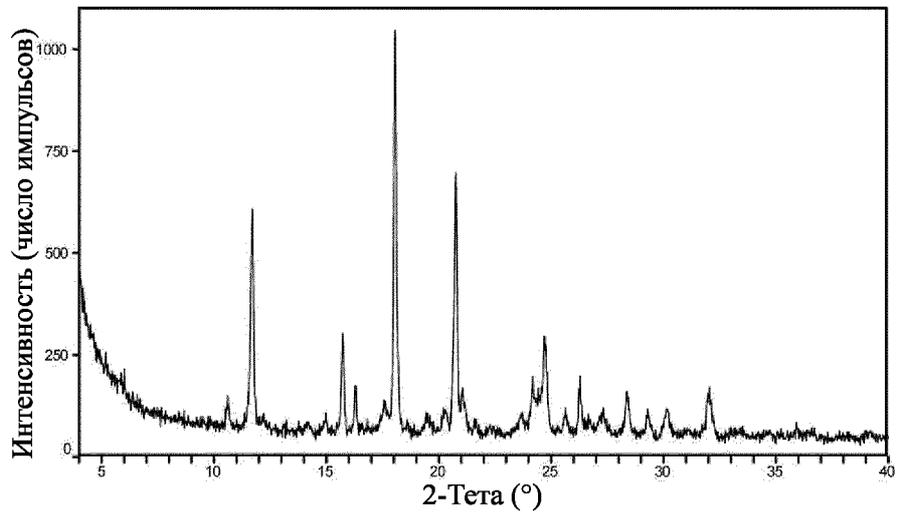
ФИГ. 19



ФИГ. 20



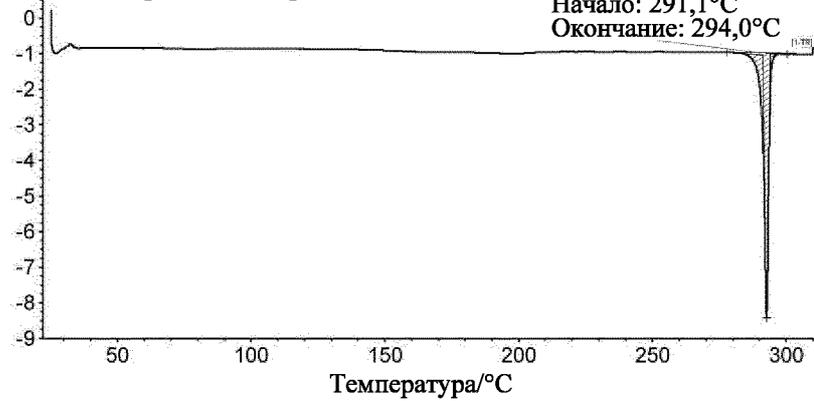
ФИГ. 21



ФИГ. 22

ДСК (мВт/мг)

↑ Экзотермический процесс



Универсальный анализ пика:

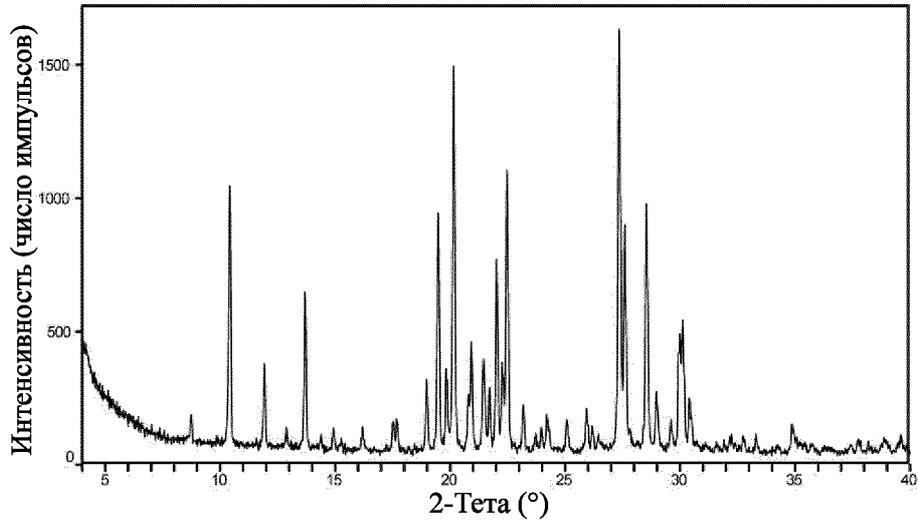
Площадь: -110,6 Дж/г

Пик: 292,6°C

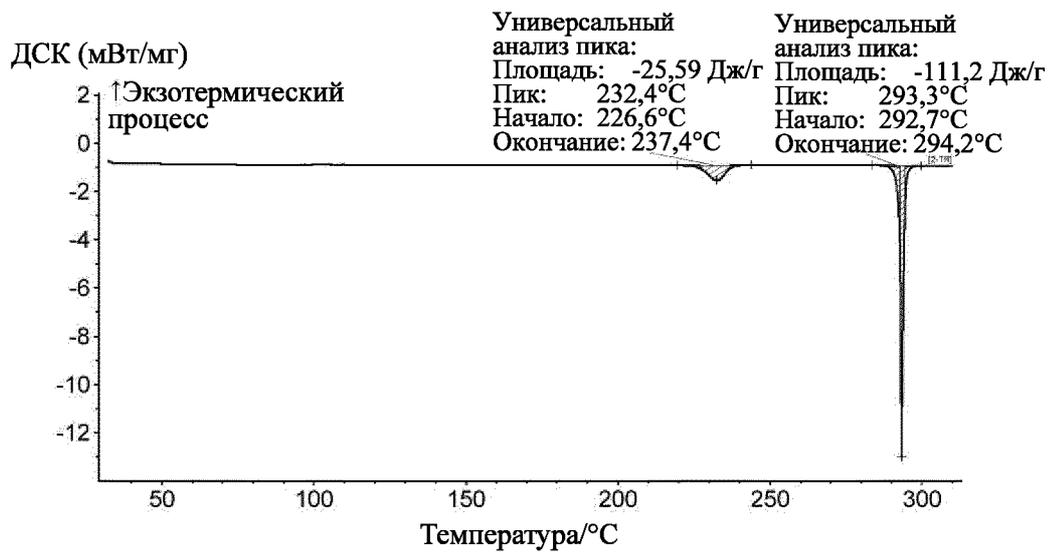
Начало: 291,1°C

Окончание: 294,0°C

ФИГ. 23



ФИГ. 24



ФИГ. 25