

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490283 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.21

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.21

(54) СОЛИ И ТВЕРДОТЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИТОРА KIF18A

(31) 63/224,208

(32) 2021.07.21

(33) US

(86) PCT/US2022/037928

(87) WO 2023/004075 2023.01.26

(71) Заявитель:  
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

У Тянь, Агарвал Прашант, Ротели

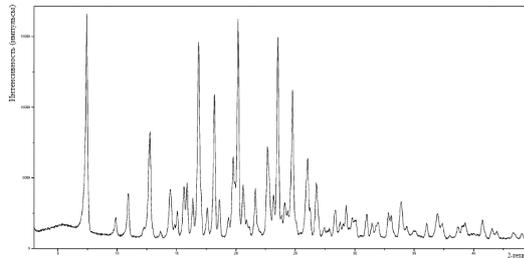
Андреас Р., Парк Хиунсоо, Фрон

Майкл Дж. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе раскрыты соль, кристаллическая безводная форма, гидрат, сольват или сокристалл соединения со свободным основанием 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-[(2-гидроксиэтансульфонил)амино]бензамида (соединение А); способ получения, фармацевтические композиции и способ лечения заболевания, опосредованного ингибированием моторного белка члена семейства кинезинов 18А (KIF18А), причем указанное заболевание представляет собой неопластическое заболевание, включая рак или опухоль.



A1

202490283

202490283

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580418EA/019

### СОЛИ И ТВЕРДОТЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИТОРА KIF18A

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ МАТЕРИАЛОВ, ПОДАННЫХ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

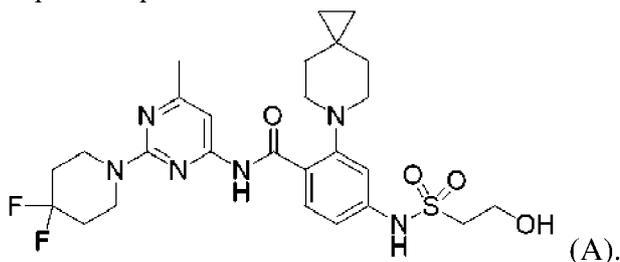
[0001] В настоящий документ посредством ссылки во всей его полноте включен машиночитаемый список последовательностей нуклеотидов/аминокислот в формате ST.26, представленный одновременно с настоящим документом и идентифицированный следующим образом: XML-файл размером 137 КБ с названием «A-2832-WO01-SEC\_FromUS-PSP\_Seq\_Listing\_ST26\_072122b» и созданный 21 июля 2022 года».

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к соли, гидрату, сольвату или сокристаллу соединения в форме свободного основания 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-[(2-гидроксиэтансульфонил)амино]бензамида (соединение А); или твердой форме соединения А, включая его кристаллические безводные формы, соль, гидрат, сольват или сокристалл; способу получения, фармацевтическим композициям и способу лечения заболевания, опосредованного ингибированием моторного белка-члена семейства кинезинов 18А (KIF18А).

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Соединение в форме свободного основания 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-[(2-гидроксиэтансульфонил)амино]бензамид (соединение А) пригодно в качестве ингибитора моторного белка-члена семейства кинезинов 18А (KIF18А):



[0004] Кинезины - это молекулярные моторы, которые играют важную роль в делении клеток, внутриклеточном транспорте везикул и органелл. Митотический кинезин играет роль в нескольких аспектах сборки веретена, сегрегации хромосом, разделения centrosom и динамики. Кинезины человека подразделяются на 14 подсемейств на основе гомологии последовательностей в так называемом «моторном домене»; АТФазная активность этого домена обеспечивает однонаправленное движение по микротрубочкам (МТ). Немоторный домен этих белков отвечает за прикрепление груза; «груз» может включать любую из множества различных мембранных органелл, систем сигнальной трансдукции и хромосом. Кинезины используют энергию гидролиза АТФ для перемещения груза по поляризованным микротрубочкам. Таким образом, кинезины часто

называют моторами, направленными на «плюс-конец» или «минус-конец».

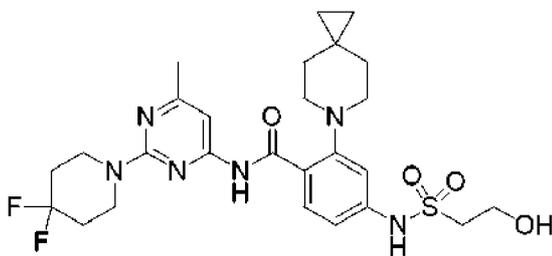
[0005] Ген KIF18A принадлежит к подсемейству кинезина-8 и является мотором, направленным на плюс-конец. Считается, что KIF18A влияет на динамику плюс-конца микротрубочек кинетохор, контролируя правильное положение хромосом и натяжение веретена. Истощение человеческого KIF18A приводит к удлинению веретена, усилению колебаний хромосом в метафазе и активации контрольной точки сборки митотического веретена в клетках рака шейки матки HeLa. KIF18A представляется жизнеспособной мишенью для лечения рака. KIF18A сверхэкспрессируется при различных типах рака, включая, помимо прочего, рак толстой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы, простаты, мочевого пузыря, головы, шеи, шейки матки и яичников. Кроме того, генетическая делеция, нокдаун или ингибирование KIF18A влияет на аппарат митотического веретена в линиях раковых клеток. В частности, было обнаружено, что ингибирование KIF18A вызывает остановку митотических клеток, известную уязвимость, которая может способствовать гибели клеток в митозе посредством апоптоза, митотической катастрофы или летальности или смерти, вызванной мультиполярностью, после митотического проскальзывания в интерфазе.

[0006] Последовательность гена KIF18A человека, последовательность мРНК KIF18A человека и кодируемый белок KIF18A представлены в настоящем документе как SEQ ID NO: 12, 13 и 11 соответственно.

[0007] Соединение А, а также иллюстративный способ его получения описаны в публикации международной патентной заявки № WO2020/132648, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Однако стабильная соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения А, наряду с твердой формой соединения А (включая кристаллическое безводное соединение А или аморфное соединение А), стабильная соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения А желательны, особенно для коммерческого фармацевтического получения соединения А.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В одном аспекте в настоящем документе раскрыта соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения А, имеющего структуру



(соединение А); химическое название которого 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-[(2-гидроксиэтансульфонил)амино]бензамид; или также известен как N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид; или твердая форма соединения А (включая



(соединение А в виде HCl формы 2).

[0013] В варианте осуществления 1b изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, характеризующееся пиками  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии при  $-91$  и  $-103$  ppm.

[0014] В варианте осуществления 1c изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) при  $7,5$ ,  $16,9$  и  $20,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

[0015] В варианте осуществления 1d изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) при  $12,8$ ,  $18,2$ ,  $22,7$ ,  $23,6$ ,  $24,8$  и  $26,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

[0016] В варианте осуществления 1e изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) при  $10,9$ ,  $14,5$ ,  $15,7$ ,  $15,9$ ,  $19,8$ ,  $20,6$ ,  $21,6$ ,  $23,2$ ,  $26,1$  и  $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

[0017] В варианте осуществления 1f изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, имеющее дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 1.

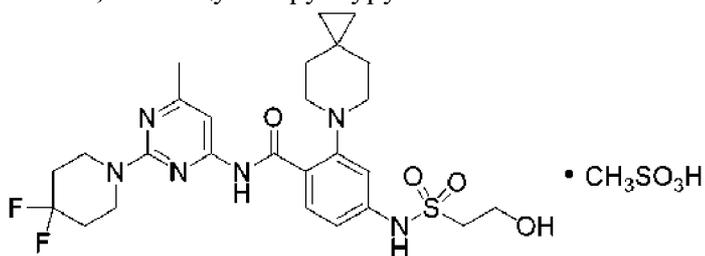
[0018] В варианте осуществления 1g изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, имеющее эндотермический переход от  $268,5^\circ\text{C}$  в  $274,5^\circ\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0019] В варианте осуществления 1h изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, где эндотермический переход происходит при  $271,5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

[0020] В варианте осуществления 1i изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, имеющее термогравиметрический анализ (ТГА), как по существу показано на фигуре 2.

[0021] В варианте осуществления 1j изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1, имеющее монокристаллическую структуру, как по существу показано на фигуре 5.

[0022] В варианте осуществления 2 изобретение предусматривает мезилатную соль соединения А, имеющую структуру:



(соединение А в виде MsA).

[0023] В варианте осуществления 2a изобретение предусматривает изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде MsA. В подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму 1 (соединение А в виде MsA формы 1). В другом подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму 2 (соединение А в виде MsA формы 2).

[0024] В варианте осуществления 2b изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1, характеризующееся пиками  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии при  $-95,2$  и  $-103,2 \pm 0,5$  ppm. Вращающиеся боковые полосы обозначены (\*).

[0025] В варианте осуществления 2c изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) при  $7,0$ ,  $16,5$  и  $23,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

[0026] В варианте осуществления 2d, изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при  $12,6$ ,  $15,7$ ,  $17,4$ ,  $18,5$ ,  $20,0$  и  $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

[0027] В варианте осуществления 2e изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при  $5,8$ ,  $11,8$ ,  $13,5$ ,  $15,3$ ,  $16,1$ ,  $18,0$ ,  $20,6$ ,  $25,2$ ,  $28,0$  и  $30,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

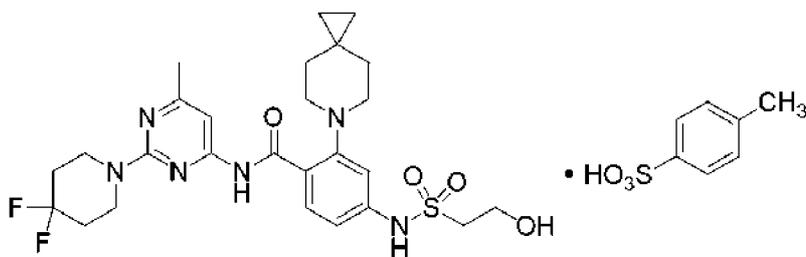
[0028] В варианте осуществления 2f изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1, имеющее дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 10.

[0029] В варианте осуществления 2g изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде MSA формы 1, имеющее эндотермический переход от  $247^\circ\text{C}$  в  $253^\circ\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0030] В варианте осуществления 2h изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде MSA формы 1, где эндотермический переход происходит при  $250^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

[0031] В варианте осуществления 2i изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1, имеющее термогравиметрический анализ (ТГА), по существу как показано на фигуре 11.

[0032] В варианте осуществления 3 изобретение предусматривает тозилатную соль соединения А, имеющую структуру:



(соединение А в виде TsA).

[0033] В варианте осуществления 3а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде TsA. В подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму 1 (соединение А в виде TsA формы 1). В другом подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму 2 (соединение А в виде TsA формы 2). В подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму 3 (соединение А в виде TsA формы 3). В другом подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму 4 (соединение А в виде TsA формы 4). В другом подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму 5 (соединение А в виде TsA формы 5). В еще другом подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму 6 дитозилатной соли (соединение А в виде DiTsA формы 6).

[0034] В варианте осуществления 3b изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4, характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) при 6,2, 14,7 и  $23,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

[0035] В варианте осуществления 3c изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при 10,5, 12,4, 14,2, 19,1, 21,5 и  $29,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

[0036] В варианте осуществления 3d изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при 15,5, 16,5, 17,7, 18,3, 18,6, 20,1, 20,8, 24,1 и  $25,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения.

[0037] В варианте осуществления 3e изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4, имеющее дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 24а.

[0038] В варианте осуществления 3f изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TSA формы 4, имеющее монокристаллическую структуру, как по существу показано на фигуре 24b.

[0039] В варианте осуществления 3g изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4, имеющее эндотермический переход от  $250^\circ\text{C}$  в  $256^\circ\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0040] В варианте осуществления 3h изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4, где эндотермический переход происходит при  $253^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

[0041] В варианте осуществления 3i изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4, имеющее термогравиметрический анализ (ТГА), по существу как показано на фигуре 25.

[0042] В варианте осуществления 3j изобретение предусматривает кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4, характеризующееся пиками  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии при  $-96,93$  и  $-101,60 \pm 0,5$  ppm, как по существу показано на фигуре 26. Вращающиеся боковые полосы обозначены (\*).

[0043] В варианте осуществления 4 изобретение предусматривает твердую форму соединения А. В подварианте осуществления твердая форма представляет собой аморфную форму (соединение А в аморфной форме). В другом подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическое соединение А формы 1 (соединение А формы 1).

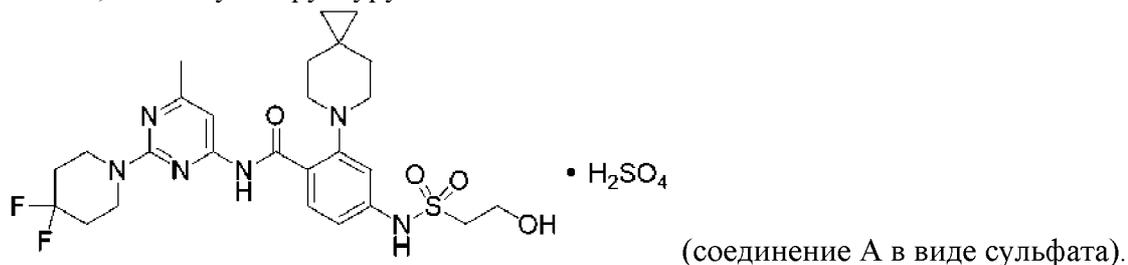
[0044] В варианте осуществления 4a изобретение предусматривает соединение А в аморфной форме, имеющее дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 33.

[0045] В варианте осуществления 4b изобретение предусматривает соединение А в аморфной форме, имеющее точку начала плавления от  $88^{\circ}\text{C}$  до  $94^{\circ}\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В подварианте осуществления соединение А в аморфной форме имеет точку начала плавления при  $91^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . В подварианте осуществления соединение А в аморфной форме имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 34.

[0046] В варианте осуществления 4c, изобретение предусматривает соединение А в аморфной форме, имеющее термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 35.

[0047] В варианте осуществления 4d изобретение предусматривает кристаллическое соединение А формы 1, имеющее термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 52.

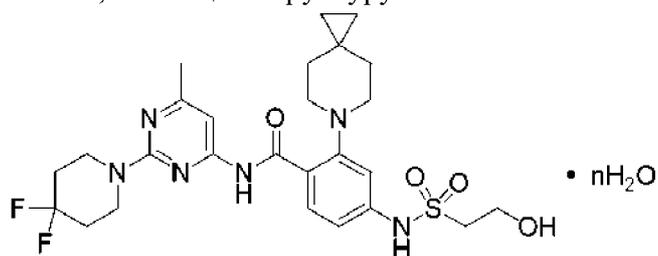
[0048] В варианте осуществления 5 изобретение предусматривает сульфатную соль соединения А, имеющую структуру:



[0049] В варианте осуществления 5a изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде сульфата. В подварианте осуществления твердая форма представляет

собой кристаллическую форму 1 (соединение А в виде сульфата формы 1). В другом подварианте осуществления соединение А в виде сульфата формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 30. В другом подварианте осуществления соединения А в виде сульфата формы 1 имеет эндотермический переход при от 261°C до 267°C, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде сульфата формы 1 имеет эндотермический переход при 264°C ± 3°C. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде сульфата формы 1 имеет термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 31.

[0050] В варианте осуществления 6 изобретение предусматривает гидрат соединения А, имеющий структуру:



(соединение А в виде гидрата); где

n представляет собой число в диапазоне от 0,5 до 2 или их переменную величину (смесь). Значение n может варьироваться в зависимости от различных способов получения и/или условий хранения.

[0051] В варианте осуществления 6a изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде гидрата.

[0052] В варианте осуществления 6b изобретение предусматривает соединение А в форме переменного гидрата 2, характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы (XRPD) при 13,9, 16,2 и 19,6 ± 0,2° 2θ с использованием Cu Kα-излучения.

[0053] В варианте осуществления 6c изобретение предусматривает соединение А в форме переменного гидрата 2, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при 3,5, 17,4, 18,4, 18,7, 20,0, 20,2, 22,6, 22,9, 27,5 и 30,8 ± 0,2° 2θ с использованием Cu Kα-излучения.

[0054] В варианте осуществления 6d изобретение предусматривает соединение А в форме переменного гидрата 2, дополнительно характеризующееся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при 3,5, 10,1, 11,2, 13,9, 16,2, 18,2, 19,2, 23,2 и 26,0 ± 0,2° 2θ с использованием Cu Kα-излучения.

[0055] В варианте осуществления 6e изобретение предусматривает соединение А в виде переменного гидрата формы 2, имеющее дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 36.

[0056] В варианте осуществления 6f изобретение предусматривает соединение А в форме переменного гидрата 2, имеющее точку начала дегидратации при от 48°C до 54°C и точку плавления 136°C, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей

калориметрии. В подварианте осуществления соединения А в форме переменного гидрата 2 имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 37.

[0057] В варианте осуществления 6g изобретение предусматривает соединение А в форме переменного гидрата 2, имеющее эндотермический переход при  $51^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

[0058] В варианте осуществления 6h изобретение предусматривает соединение А в форме переменного гидрата 2, имеющее термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 38.

[0059] В варианте осуществления 7 изобретение предусматривает кристаллическую безводную форму соединения А (безводное соединение А).

[0060] В варианте осуществления 7a твердая форма представляет собой кристаллическую безводную форму 3 (безводное соединение А формы 3). В подварианте осуществления безводное соединение А формы 3 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 40. В другом подварианте осуществления безводное соединение А формы 3 имеет точку начала плавления при от  $193,5^{\circ}\text{C}$  до  $199,5^{\circ}\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом подварианте осуществления безводное соединение А формы 3 имеет точку начала плавления при  $196,5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . В еще другом подварианте осуществления безводное соединение А формы 3 имеет динамическую сорбцию паров (DVS), такую как по существу показано на фигуре 42.

[0061] В варианте осуществления 7b твердая форма представляет собой кристаллическую безводную форму 4 (безводное соединение А формы 4). В подварианте осуществления безводное соединение А формы 4 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 43.

[0062] В варианте осуществления 7c твердая форма представляет собой кристаллическую безводную форму 5 (безводное соединение А формы 5). В подварианте осуществления безводное соединение А формы 5 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 44. В другом подварианте осуществления безводное соединение А формы 5 имеет точку начала плавления при от  $188,5^{\circ}\text{C}$  до  $194,5^{\circ}\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, такую как по существу показано на фигуре 45. В еще другом подварианте осуществления безводное соединение А формы 5 имеет точку начала плавления при  $191,5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . В еще другом подварианте осуществления безводное соединение А формы 5 имеет динамическую сорбцию паров (ДСП), такую как по существу показано на фигуре 46, которая показала, что безводная форма 5 регидратировалась до соединения А в виде моногидрата.

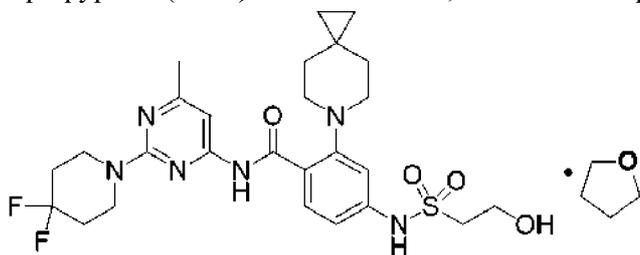
[0063] В варианте осуществления 7d твердая форма представляет собой кристаллическую безводную форму 6 (безводное соединение А формы 6). В подварианте осуществления безводное соединение А формы 6 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 47. В другом подварианте осуществления безводное соединение А формы 6 имеет точку начала плавления при от  $183,4^{\circ}\text{C}$  до  $189,4^{\circ}\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом

подварианте осуществления безводное соединение А формы 6 имеет точку начала плавления при  $186,4^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

[0064] В варианте осуществления 7e твердая форма представляет собой кристаллическую безводную форму 7 (безводное соединение А формы 7). В подварианте осуществления безводное соединение А формы 7 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 49.

[0065] В варианте осуществления 7f твердая форма представляет собой кристаллическую безводную форму 8 (безводное соединение А формы 8). В подварианте осуществления безводное соединение А формы 8 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 50.

[0066] В варианте осуществления 8 изобретение предусматривает сольват тетрагидрофурана (ТГФ) соединения А, имеющий структуру:



(соединение А в виде ТГФ).

[0067] В варианте осуществления 8a изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде ТГФ. В подварианте осуществления соединение А в виде ТГФ имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 53. В другом подварианте осуществления соединение А в виде ТГФ имеет точку начала плавления при от  $188,5^{\circ}\text{C}$  до  $194,5^{\circ}\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом подварианте осуществления соединение А в виде ТГФ имеет точку начала плавления при  $191,5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . В еще другом подварианте осуществления соединение А в виде ТГФ имеет термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 54.

[0068] В варианте осуществления 9 изобретение предусматривает сольват этанола соединения А. В варианте осуществления 9a изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде этанола. В подварианте осуществления соединение А в виде этанола имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 55. В другом подварианте осуществления соединения А в виде этанола имеет точку начала плавления при от  $162,6^{\circ}\text{C}$  до  $168,6^{\circ}\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде этанола имеет точку начала плавления при  $165,6^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде этанола имеет термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 56.

[0069] В варианте осуществления 10 изобретение предусматривает сольват 1-пропанола (соединение А в виде 1-пропанола). В варианте осуществления 10a изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде 1-пропанола. В

подварианте осуществления соединения А в виде 1-пропанола имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 58. В другом подварианте осуществления соединения А в виде 1-пропанола имеет точку начала плавления при от 191,2°C до 197,2°C, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде 1-пропанола имеет точку начала плавления при 194,2°C ± 3°C. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде 1-пропанола имеет термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 59.

[0070] В варианте осуществления 11 изобретение предусматривает сольват изопропилового спирта соединения А (соединение А в виде IPA). В варианте осуществления 11а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде IPA. В подварианте осуществления соединения А в виде IPA имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 60. В другом подварианте осуществления соединения А в виде IPA имеет точку начала плавления при от 155,7°C до 161,7°C, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде IPA имеет точку начала плавления при 158,7°C ± 3°C. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде IPA имеет термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 61.

[0071] В варианте осуществления 12 изобретение предусматривает сольват метанола соединения А (соединение А в виде метанола). В варианте осуществления 12а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде метанола. В подварианте осуществления соединения А в виде метанола имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 62.

[0072] В варианте осуществления 13 изобретение предусматривает сольват изопропилацетата соединения А (соединение А в виде IPAc). В варианте осуществления 13а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде IPAc. В подварианте осуществления соединения А в виде IPAc имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 63.

[0073] В варианте осуществления 14 изобретение предусматривает сольват ацетона соединения А (соединение А в виде ацетона). В варианте осуществления 14а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде ацетона. В подварианте осуществления соединения А в виде ацетона имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 64.

[0074] В варианте осуществления 15 изобретение предусматривает сольват циклопентил-метилового сложного эфира соединения А (соединение А в виде CPME). В варианте осуществления 15а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде CPME. В подварианте осуществления соединения А в виде CPME имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 65.

[0075] В варианте осуществления 16 изобретение предусматривает сольват диоксана соединения А (соединение А в виде диоксана). В варианте осуществления 16а

изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде диоксана. В подварианте осуществления соединения А в виде диоксана имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 66.

[0076] В варианте осуществления 17 изобретение предусматривает сольват этилацетата соединения А (соединение А в виде EtOAc). В варианте осуществления 17а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде EtOAc. В подварианте осуществления соединения А в виде EtOAc имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 67.

[0077] В варианте осуществления 18 изобретение предусматривает сольват ацетонитрила соединения А (соединение А в виде MeCN). В варианте осуществления 18а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде MeCN. В подварианте осуществления соединения А в виде MeCN имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 68.

[0078] В варианте осуществления 19 изобретение предусматривает сольват метил-трет-бутилового сложного эфира соединения А (соединение А в виде MTBE). В варианте осуществления 19а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде MTBE. В подварианте осуществления соединения А в виде MTBE имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 69.

[0079] В варианте осуществления 20 изобретение предусматривает сольват толуола соединения А (соединение А в виде толуола). В варианте осуществления 20а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде толуола. В подварианте осуществления, соединение А в виде толуола имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 70.

[0080] В варианте осуществления 21 изобретение предусматривает додецилсульфатную соль соединения А (соединение А в виде додецилсульфата). В варианте осуществления 21а изобретение предусматривает твердую форму додецилсульфата (соединение А в виде додецилсульфата). В подварианте осуществления соединения А в виде додецилсульфата имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 71.

[0081] В варианте осуществления 22 изобретение предусматривает сольватгидрат диметилформамида (DMF) соединения А (соединение А в виде гидрата DMF). В варианте осуществления 22а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде гидрата DMF. В подварианте осуществления соединения А в виде гидрата DMF имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 73. В другом подварианте осуществления соединения А в виде гидрата DMF имеет точку начала плавления при от 104,8°C до 110,8°C, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде гидрата DMF имеет точку начала плавления при 107,8°C ± 3°C. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде гидрата DMF имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 74.

[0082] В варианте осуществления 23 изобретение предусматривает сольват диметилацетамида (DMAС) соединения А (соединение А в виде DMAС). В варианте осуществления 23а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде DMAС. В подварианте осуществления соединения А в виде DMAС имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 75. В другом подварианте осуществления соединения А в виде DMAС имеет точку начала плавления при от 147°C до 153°C, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде DMAС имеет точку начала плавления при 150°C ± 3°C. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде DMAС имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 76.

[0083] В варианте осуществления 24 изобретение предусматривает монобезилатгидрат соединения А (соединение А в виде безилатгидрата). В варианте осуществления 24а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде безилатгидрата. В варианте осуществления 24b изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде безилатгидрата формы 1. В подварианте осуществления соединения А в виде безилатгидрата формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 77. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде безилатгидрата формы 1 имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 78.

[0084] В варианте осуществления 25 изобретение предусматривает сокристалл кофеина соединения А (соединение А в виде кофеина). В варианте осуществления 25а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде кофеина. В варианте осуществления 25b твердая форма соединения А в виде кофеина представляет собой кристаллическое соединение А в виде сокристалла кофеина формы 1. В подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 79. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 80. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 имеет термограмму ДСП, такую как по существу показано на фигуре 81.

[0085] В варианте осуществления 26 изобретение предусматривает сокристалл лимонной кислоты соединения А (соединение А в виде лимонной кислоты). В варианте осуществления 26а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде лимонной кислоты. В варианте осуществления 26b твердая форма соединения А в виде лимонной кислоты представляет собой кристаллическое соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1. В подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 82. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1 имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 83.

[0086] В варианте осуществления 26с твердая форма соединения А в виде лимонной кислоты представляет собой кристаллическое соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2. В подварианте осуществления соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 84. В еще другом подварианте осуществления соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 имеет термограмму ДСК и ТГА, такую как по существу показано на фигуре 85.

[0087] В варианте осуществления 27 изобретение предусматривает сокристалл сахарина соединения А (соединение А в виде сахарина). В варианте осуществления 27а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде сахарина. В варианте осуществления 27b твердая форма соединения А в виде сахарина представляет собой кристаллическое соединение А в виде сокристалла сахарина формы 1. В подварианте осуществления соединение А в виде сокристалла сахарина формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 86. В еще другом подварианте осуществления соединение А в виде сокристалла сахарина формы 1 имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 87. В еще другом подварианте осуществления соединение А в виде сокристалла сахарина формы 1 имеет термограмму ДСП, такую как по существу показано на фигуре 88.

[0088] В варианте осуществления 28 изобретение предусматривает сокристалл L-винной кислоты (соединение А в виде L-винной кислоты). В варианте осуществления 28а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде L-винной кислоты. В варианте осуществления 28b твердая форма соединения А в виде L-винной кислоты представляет собой кристаллическое соединение А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1. В подварианте осуществления соединение А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 89. В еще другом подварианте осуществления соединение А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1 имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 90. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1 имеет термограмму ДСП, такую как по существу показано на фигуре 91.

[0089] В варианте осуществления 29 изобретение предусматривает сокристалл мочевины (соединение А в виде мочевины). В варианте осуществления 29а изобретение предусматривает твердую форму соединения А в виде мочевины. В варианте осуществления 29b твердая форма соединения А в виде мочевины представляет собой кристаллическое соединение А в виде сокристалла мочевины формы 1. В подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 92. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1 имеет термограмму ДСК, такую как по существу показано на фигуре 93. В еще другом подварианте осуществления соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1 имеет термограмму ДСП, такую как по существу показано на фигуре 94.

[0090] В варианте осуществления 30 изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения А; или твердую форму соединения А, его соли, гидрата, сольвата или сокристалла.

[0091] В варианте осуществления 30а изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А, соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения А. В подварианте осуществления твердая форма является кристаллической или аморфной. В подварианте осуществления, твердая форма представляет собой кристаллическое соединение А формы 1. В другом подварианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму безводного соединения А, включая кристаллические безводные формы 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

[0092] В варианте осуществления 30b изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения А, выбранные из хлористоводородной соли (соединение А в виде HCl), мезилатной соли (соединение А в виде MsA), тозилатной соли (соединение А в виде TsA), сульфатной соли (соединение А в виде сульфата), переменного гидрата (соединение А в виде переменного гидрата), сольвата тетрагидрофурана (соединение А в виде ТГФ), сольвата этанола (соединение А в виде этанола), сольвата 1-пропанола (соединение А в виде 1-пропанола), сольвата изопропилового спирта (соединение А в виде IPA), сольвата метанола (соединение А в виде метанола), сольвата изопропилацетата (соединение А в виде IPAc), сольвата ацетона (соединение А в виде ацетона), сольвата циклопентилметилового простого эфира (соединение А в виде CPME), сольвата диоксана (соединение А в виде диоксана), сольвата этилацетата (соединение А в виде EtOAc), сольвата ацетонитрила (соединение А в виде MeCN), сольвата метил-трет-бутилового простого эфира (соединение А в виде MTBE), сольвата толуола (соединение А в виде толуола), додецилсульфата (соединение А в виде додецилсульфата), сольватгидрата диметилформаида (DMF) (соединение А в виде гидрата DMF), сольвата диметилацетаида (DMAC) (соединение А в виде DMAC), монобезилатгидрата (соединение А в виде безилатгидрата), сокристалла кофеина (соединение А в виде кофеина), сокристалла лимонной кислоты (соединение А в виде лимонной кислоты), сокристалла сахарина (соединение А в виде сахарина), сокристалла L-винной кислоты (соединение А в виде L-винной кислоты) или сокристалла мочевины (соединение А в виде мочевины); или их твердой формы.

[0093] В варианте осуществления 30с изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А в виде HCl любого из вариантов осуществления 1a-1j или любых его подвариантов осуществления и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно, твердая форма соединения А в виде HCl представляет собой кристаллическую форму 1 соединения А в виде HCl, имеющую дифрактограмму, по существу такую, как показано на фигуре 1.

[0094] В варианте осуществления 30d изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А в виде MsA по любому из вариантов осуществления 2a-2j или любым их подвариантами осуществления и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно, твердая форма соединения А в виде MsA представляет собой кристаллическую форму 1 соединения А в виде MsA, имеющую дифрактограмму, по существу такую, как показано на фигуре 10.

[0095] В варианте осуществления 30e изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А в виде TsA любого из вариантов осуществления 3a-3j или любых его подвариантов осуществления и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно, твердая форма соединения А в виде TsA представляет собой кристаллическую форму 4 соединения А в виде TsA, имеющую дифрактограмму, по существу такую, как показано на фигуре 20.

[0096] В варианте осуществления 30f изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А в виде переменного гидрата по любому из вариантов осуществления 6a-6e или любым их подвариантами осуществления и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно соединение А в виде переменного гидрата представляет собой соединение А в виде переменного гидрата формы 2, имеющее дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 36.

[0097] В варианте осуществления 30g изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую безводную форму соединения А, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно кристаллическая безводная форма соединения А имеет дифрактограмму, по существу такую, как показано на любой из фигур 40, 43, 44, 47, 49 или 50.

[0098] В варианте осуществления 30h изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 82.

[0099] В варианте осуществления 30i изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 84.

[00100] В варианте осуществления 30j изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А в виде додецилсульфата и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Предпочтительно соединение А в виде додецилсульфата имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 71.

[00101] В варианте осуществления 31 изобретение предусматривает способ лечения субъекта, страдающего заболеванием, опосредованным ингибированием KIF18A, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 30-30j.

[00102] В варианте осуществления 31a изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 31, где указанное заболевание, опосредованное ингибированием KIF18A, представляет собой неопластическое заболевание. В подварианте осуществления неопластическое заболевание представляет собой рак или опухоль. В дополнительном подварианте осуществления рак представляет собой рак яичников, рак молочной железы, рак легких или рак эндометрия. В дополнительном подварианте осуществления рак яичников представляет собой серозный рак яичников высокой степени злокачественности (HGSOC), необязательно метастатический или неоперабельный HGSOC. В дополнительном подварианте осуществления HGSOC представляет собой HGSOC, устойчивый к платине, или где HGSOC прогрессировал во время или в течение 6 месяцев после применения схемы, содержащей платину. В дополнительном подварианте осуществления рак представляет собой первичный рак брюшины и/или рак фаллопиевой трубы. В дополнительном подварианте осуществления рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы. В дополнительном подварианте осуществления рак эндометрия представляет собой серозный рак эндометрия. В дополнительном подварианте осуществления серозный рак эндометрия представляет собой метастатический или рецидивирующий серозный рак эндометрия. В дополнительном подварианте осуществления серозный рак эндометрия рецидивировал или является устойчивым к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии. В дополнительном подварианте осуществления серозный рак эндометрия рецидивировал или является устойчивым к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии. В дополнительном подварианте осуществления рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких. В дополнительном подварианте осуществления опухоль представляет собой прогрессирующую солидную опухоль. В дополнительном подварианте осуществления опухоль неоперабельна, метастатична и/или нелокализована. В дополнительном подварианте осуществления опухоль рецидивировала или является устойчивой к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии.

[00103] В варианте осуществления 31b изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 31, 31a или любому его подварианту осуществления, где у субъекта произошел рецидив или он невосприимчив к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии. В подварианте осуществления системная химиотерапия включает таксан, гемцитабин или доксорубин. В дополнительном подварианте осуществления системная химиотерапия включает цисплатин, карбоплатин или

левантиниб.

[00104] В варианте осуществления 31с изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 31, 31а, 31b или любому его подварианту осуществления, где рак или опухоль содержит клетки, которые являются положительными в отношении инактивированного гена TP53 и/или положительными по меньшей мере в отношении одного из инактивированного гена Rb, (ii) амплифицированного гена CCNE1 или продукта сверхэкспрессированного гена CCNE1, (iii) инактивированного гена BRCA или (iv) их комбинации.

[00105] В варианте осуществления 31с изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 31, 31а, 31b, 31с или любому его подварианту осуществления, где субъектом является взрослый человек.

[00106] В варианте осуществления 32 изобретение предусматривает способ получения соединения А в виде HCl по любому из вариантов осуществления 1-1j или любому из их подвариантов, причем способ включает объединение хлористоводородной кислоты, соединения А и подходящего растворителя с образованием соединения А в виде соли HCl или его твердой формы. В подварианте осуществления подходящий растворитель выбран из ацетонитрила/воды, ацетонитрила/1,4-диоксана, тетрагидрофурана/воды, N-метил-2-пирролидона/этанола или ацетона/воды.

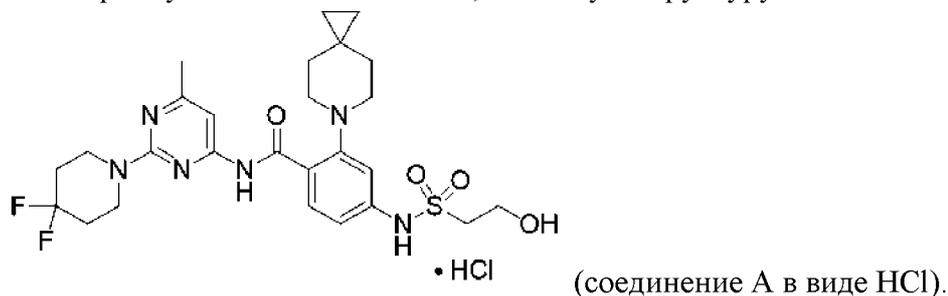
[00107] В варианте осуществления 33 изобретение предусматривает способ получения соединения А в виде MsA по любому из вариантов осуществления 2-2j или любому из их подвариантов осуществления, причем способ включает объединение метансульфоновой кислоты, соединения А и подходящего растворителя с образованием соединения А в виде соли MsA или его твердой формы. В подварианте осуществления подходящий растворитель выбран из ацетонитрила или этилацетата.

[00108] В варианте осуществления 34 изобретение предусматривает изобретение предусматривает способ получения соединения А в виде TsA по любому из вариантов осуществления 3-3i или любому его подварианту осуществления, причем способ включает: объединение п-толуолсульфоновой кислоты, соединения А и подходящего растворителя с образованием соединения А в виде соли TsA или его твердой формы. В подварианте осуществления подходящий растворитель выбран из этанола или изопропанола.

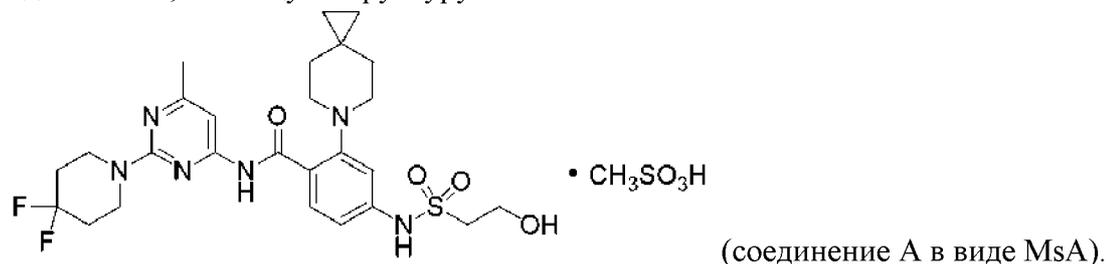
[00109] В варианте осуществления 35 изобретение предусматривает способ получения твердой формы соединения А в форме переменного гидрата 2 по любому из вариантов осуществления 6b-6h или любому из их подвариантов осуществления, причем способ включает: (а) объединение воды и смеси соединения А в виде сольвата метанола формы 1 и соединения А в виде сольвата этанола формы 1 с образованием соединения А в форме переменного гидрата 2; или (b) объединение соединения А в спиртовом растворителе, затем в воде, фильтрованием и сушкой при повышенной температуре для удаления спиртового растворителя. В подварианте осуществления спиртовой растворитель представляет собой смесь метанола и этанола. В другом подварианте

осуществления повышенная температура составляет 50 °С.

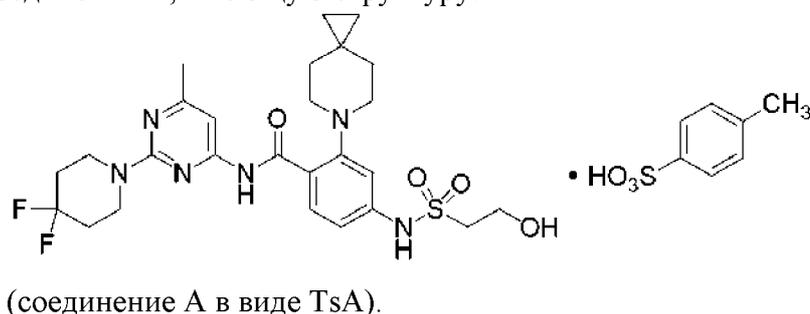
[00110] В варианте осуществления 36 изобретение предусматривает хлористоводородную соль соединения А, имеющую структуру:



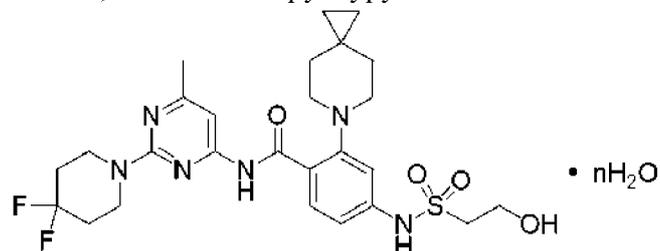
[00111] В варианте осуществления 37 изобретение предусматривает мезилатную соль соединения А, имеющую структуру:



[00112] В варианте осуществления 38 изобретение предусматривает тозилатную соль соединения А, имеющую структуру:



[00113] В варианте осуществления 39 изобретение предусматривает гидрат соединения А, имеющий структуру:



[00114] Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в данном изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной

области техники. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не имеют ограничительного характера. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены посредством ссылки. В случае конфликта данное описание, включая определения, является превалирующим.

[00115] Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны для специалистов в данной области техники из рассмотрения последующего подробного описания осуществления в сочетании с графическими материалами. Описание включает в себя конкретные варианты осуществления с пониманием того, что настоящее описание является иллюстративным и не предназначено для ограничения изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе.

#### [00116] КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00117] На фиг. 1 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (“XRPD”) кристаллического соединения А в виде HCl формы 1.

[00118] На фиг. 2 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и *термогравиметрический анализ* (ТГА) кристаллического соединения А в виде HCl формы 1.

[00119] На фиг. 3 показан профиль динамической сорбции паров (DVS) кристаллического соединения А в виде HCl формы 1.

[00120] На фиг. 4 показано  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии кристаллического соединения А в виде HCl формы 1.

[00121] На фиг. 5 показана монокристаллическая рентгеновская кристаллическая структура кристаллического соединения А в виде HCl формы 1.

[00122] На фиг. 6 показано растворение порошка безводного соединения А формы 3, соединения А в виде переменного гидрата формы 2, соединения А в виде HCl формы 1 и соединения А в аморфной форме.

[00123] На фиг. 7 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде HCl формы 2.

[00124] На фиг. 8 показана термограмма ДСК кристаллического соединения А в виде HCl формы 2.

[00125] На фиг. 9 показана модулированная ДСК аморфной формы соединения А в виде HCl.

[00126] На фиг. 10 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде MsA формы 1.

[00127] На фиг. 11 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде MsA формы 1.

[00128] На фиг. 12 показан профиль поглощения влаги DVS кристаллического соединения А в виде MsA формы 1.

[00129] На фиг. 13 показано  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии кристаллического соединения А в виде MsA формы 1.

[00130] На фиг. 14 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде MsA формы 2.

[00131] На фиг. 15 показана термограмма ДСК кристаллического соединения А в виде MsA формы 2.

[00132] На фиг. 16 показан ТГА кристаллического соединения А в виде MsA формы 2.

[00133] На фиг. 17 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде TsA формы 1.

[00134] На фиг. 18 показана рентгеновская дифракция при переменной температуре (VTXRD) кристаллического соединения А в виде TsA формы 1, показывая рекристаллизацию при  $\geq 180^{\circ}\text{C}$  и образуя новое кристаллическое соединение А в виде TsA формы 5.

[00135] На фиг. 19 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде TsA формы 1.

[00136] На фиг. 20 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде TsA формы 2.

[00137] На фиг. 21 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде TsA формы 2.

[00138] На фиг. 22 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде TsA формы 3.

[00139] На фиг. 23 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде TsA формы 3.

[00140] На фиг. 24А показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде TsA формы 4.

[00141] На фиг. 24В показана монокристаллическая рентгенокристаллическая структура кристаллического соединения А в виде TsA формы 4.

[00142] На фиг. 25 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде TsA формы 4.

[00143] На фиг. 26 показано  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии кристаллического соединения А в виде TsA формы 4.

[00144] На фиг. 27 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде TsA формы 5.

[00145] На фиг. 28 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде DiTsA формы 6.

[00146] На фиг. 29 показано растворение порошка и кинетическая растворимость соединения А в виде соли HCl формы 1, соединения А в виде мезилата формы 1 и соединения А в виде тозилата формы 4 в моделируемой жидкости тонкого кишечника натощак (FaSSIF).

[00147] На фиг. 30 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сульфата формы 1.

[00148] На фиг. 31 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сульфата формы 1.

[00149] На фиг. 32 показан DVS кристаллического соединения А в виде сульфата формы 1.

[00150] На фиг. 33 показана дифрактограмма соединения А в аморфной форме.

[00151] На фиг. 34 показана термограмма ДСК, указывая на температуру стеклования ( $T_g$ ) при  $91^\circ\text{C}$  соединения А в аморфной форме.

[00152] На фиг. 35 показан ТГА-IR, показывающий потерю массы воды из аморфной формы соединения А примерно 1,05% при температуре ниже  $100^\circ\text{C}$ .

[00153] На фиг. 36 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде переменного гидрата формы 2.

[00154] На фиг. 37 показана термограмма ДСК кристаллического соединения А в виде переменного гидрата формы 2.

[00155] На фиг. 38 показан ТГА кристаллического соединения А в виде переменного гидрата формы 2.

[00156] На фиг. 39 показан профиль поглощения влаги DVS кристаллического соединения А в виде переменного гидрата формы 2.

[00157] На фиг. 40 показана дифрактограмма кристаллического безводного соединения А формы 3.

[00158] На фиг. 41 показана термограмма ДСК кристаллического безводного соединения А формы 3.

[00159] На фиг. 42 показан профиль DVS кристаллического безводного соединения А формы 3.

[00160] На фиг. 43 показана дифрактограмма кристаллического безводного соединения А формы 4.

[00161] На фиг. 44 показана дифрактограмма кристаллического безводного соединения А формы 5.

[00162] На фиг. 45 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического безводного соединения А формы 5.

[00163] На фиг. 46 показан профиль DVS кристаллического безводного соединения А формы 5, где безводные формы 5 регидратируются до моногидрата соединения А.

[00164] На фиг. 47 показана дифрактограмма кристаллического безводного соединения А формы 6.

[00165] На фиг. 48 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического безводного соединения А формы 6.

[00166] На фиг. 49 показана дифрактограмма кристаллического безводного соединения А формы 7.

[00167] На фиг. 50 показана дифрактограмма кристаллического безводного соединения А формы 8.

[00168] На фиг. 51 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического безводного

соединения А формы 8.

[00169] На фиг. 52 показана дифрактограмма кристаллического соединения А формы 1.

[00170] На фиг. 53 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата ТГФ.

[00171] На фиг. 54 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата ТГФ.

[00172] На фиг. 55 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата этанола.

[00173] На фиг. 56 показан ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата этанола.

[00174] На фиг. 57 показана термограмма ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата этанола.

[00175] На фиг. 58 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата 1-пропанола.

[00176] На фиг. 59 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата 1-пропанола.

[00177] На фиг. 60 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата изопропилового спирта (IPA).

[00178] На фиг. 61 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата IPA.

[00179] На фиг. 62 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата метанола.

[00180] На фиг. 63 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата изопропилацетата (IPAc).

[00181] На фиг. 64 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата ацетона.

[00182] На фиг. 65 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата циклопентилметилового эфира (CPME).

[00183] На фиг. 66 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата диоксана.

[00184] На фиг. 67 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата этилацетата (EtOAc).

[00185] На фиг. 68 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата ацетонитрила (MeCN).

[00186] На фиг. 69 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата метил-трет-бутилового эфира (MTBE).

[00187] На фиг. 70 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата толуола.

[00188] На фиг. 71 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в

виде сольвата додецилсульфата.

[00189] На фиг. 72 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата додецилсульфата.

[00190] На фиг. 73 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольватгидрата диметилформамида (DMF).

[00191] На фиг. 74 показана термограмма ДСК кристаллического соединения А в виде сольватгидрата диметилформамида (DMF).

[00192] На фиг. 75 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата диметилацетамида (DMAC).

[00193] На фиг. 76 показана термограмма ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата диметилацетамида (DMAC).

[00194] На фиг. 77 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде монобезилатгидрата формы 1.

[00195] На фиг. 78 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде монобезилатгидрата формы 1.

[00196] На фиг. 79 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1.

[00197] На фиг. 80 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1.

[00198] На фиг. 81 показан профиль DVS кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1.

[00199] На фиг. 82 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1.

[00200] На фиг. 83 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1.

[00201] На фиг. 84 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2.

[00202] На фиг. 85 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2.

[00203] На фиг. 86 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла сахараина формы 1.

[00204] На фиг. 87 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла сахараина формы 1.

[00205] На фиг. 88 показан профиль DVS кристаллического соединения А в виде сокристалла сахараина формы 1.

[00206] На фиг. 89 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1.

[00207] На фиг. 90 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1.

[00208] На фиг. 91 показан профиль DVS кристаллического соединения А в виде

сокристалла L-винной кислоты формы 1.

[00209] На фиг. 92 показана дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1.

[00210] На фиг. 93 показана термограмма ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1.

[00211] На фиг. 94 показан профиль DVS кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1.

[00212] На фиг. 95 показано перекрестное исследование РК на собаках соединения А в виде HCl формы 1, безводного соединения А формы 3 и соединения А в аморфной форме.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00213] В настоящем документе предложена соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения А; твердая форма соединения А, его соль, гидрат, сольват или сокристалл; фармацевтические композиции на их основе; и способы лечения субъекта, страдающего раком, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций.

[00214] Соединение А представляет собой ингибитор KIF18A и в различных аспектах имеет IC<sub>50</sub> АТФазы KIF18A примерно 0,071 мкМ. Ген KIF18A принадлежит к подсемейству кинезина-8 и является мотором, направленным на плюс-конец. Считается, что KIF18A влияет на динамику плюс-конца микротрубочек кинетохор, контролируя правильное положение хромосом и натяжение веретена. Истощение человеческого KIF18A приводит к удлинению веретена, усилению колебаний хромосом в метафазе и активации контрольной точки сборки митотического веретена в клетках рака шейки матки HeLa (MI Mayr et al, Current Biology 17, 488-98, 2007). KIF18A сверхэкспрессируется при различных типах рака, включая, помимо прочего, рак толстой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы, простаты, мочевого пузыря, головы, шеи, шейки матки и яичников. Сверхэкспрессия KIF18A подавляет колебания сестринских хроматид, что приводит к образованию плотных метафазных пластинок. Инактивация моторной функции KIF18A у мышей с нокаутом KIF18A или обработка мутагенным этилметансульфонатом (EMS) у мышей KIF18A<sup>gcd2/gcd2</sup> (миссенс-мутация (R308K) в моторном домене) приводит к появлению жизнеспособных мышей без грубых нарушений в основных органах, за исключением явной атрофии семенников и бесплодия (J Stumpff et al Developmental Cell. 2008;14:252-262; J Stumpff et al Developmental Cell. 2012;22:1017-1029; XS Liu et al. Genes & Cancer. 2010;1:26-39; CL Fonseca et al J Cell Biol. 2019;1-16; A Czechanski et al Developmental Biology. 2015;402:253-262. O Rath, F Kozielski. Nature Reviews Cancer. 2012;12:527-539). Было показано, что здоровые соматические клетки человека и мыши с дефицитом KIF18A завершают клеточное деление с относительно нормальной митотической прогрессией, но без правильного выравнивания хромосом, что приводит к образованию дочерних клеток с нормальным кариотипом. В подмножестве здоровых клеток были отмечены некоторые дефекты выхода из митоза, что привело к

образование микроядер при более медленной пролиферации (CL Fonseca et al J Cell Biol. 2019;1-16). Эти генетические исследования показывают, что нормальные зародышевые и соматические клетки по-разному зависят от требований к выравниванию хромосом, и указывают на то, что KIF18A может быть необязательным при нормальном делении соматических клеток эуплоидии (XS Liu et al Genes & Cancer. 2010;1:26-39; A Czechanski et al Developmental Biology. 2015;402:253-262). В здоровых тканях человека экспрессия KIF18A повышена в тканях с активно циклическими клетками, причем наибольшая экспрессия наблюдается в семенниках (GTEx Portal, GTEx Portal, J Lonsdale et al Nature Genetics. 2013;29;45:580). В различных аспектах соединение А ингибирует активность АТФазы. Например, соединение А ингибирует активность МТ-АТФазы, а не основную активность АТФазы.

[00215] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть идентифицированы либо по их химической структуре, либо по химическому названию. Когда химическая структура и химическое название противоречат друг другу, химическая структура определяет идентичность соединения.

[00216] При использовании в данном документе диапазонов для физических свойств, такие как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, все комбинации и подкомбинация диапазонов и конкретные варианты осуществления в них предназначены для включения.

[00217] Используемые в данном документе химические структуры, которые содержат один или несколько стереоцентров, обозначенных пунктирными и жирными связями (т.е.  и ), предназначены для обозначения абсолютной стереохимии стереоцентра(-ов), присутствующих в химической структуре. Используемые в данном документе связи, обозначенные простой линией, не указывают на стереопредпочтение. Если не указано иное, химические структуры, которые включают один или несколько стереоцентров, которые проиллюстрированы в данном документе без указания абсолютной или относительной стереохимии, охватывают все возможные стереоизомерные формы соединения (например, диастереомеры, энантиомеры) и их смеси. Структуры с одной жирной или пунктирной линией и по меньшей мере с одной дополнительной простой линией охватывают одну энантиомерную серию всех возможных диастереомеров.

[00218] Термин «около» предназначен для учета изменений, вызванных экспериментальной ошибкой. Подразумевается, что все измерения, представленные в данном документе, модифицированы термином «около», независимо от того, используется ли этот термин явно, если явно не указано иное. В настоящем документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

[00219] Термин «соединение», в контексте данного документа, включает все

стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Подразумевается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

[00220] Термин «гидрат» относится к химическому веществу, образуемому в результате взаимодействия воды и соединения, включая, например, полугидраты, моногидраты, дигидраты, тригидраты и т.д. Гидрат, используемый в данном документе, может содержать переменное количество воды, обычно от 0,5 до 2 молекул воды, например, 0,5, 1, 1,5 или 2 молекулы воды на молекулу соединения А, называемого «переменным гидратом». Количество молекул воды может варьироваться в зависимости от различных способов получения и условий хранения гидратных форм.

[00221] Подразумевается, что термины «твердая форма» и «физическая форма» включают все кристаллические и аморфные формы соединения, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая безводные), конформационные полиморфы и аморфные формы, а также их смеси, если не указана конкретная кристаллическая или аморфная форма.

[00222] Термин «сокристалл», используемый в данном документе, относится к кристаллическому комплексу нейтрального молекулярного компонента и соединения А, связанных вместе в кристаллической решетке посредством нековалентных взаимодействий, часто включая водородные связи. Примеры сокристаллов включают сокристалл кофеина (соединение А в виде кофеина), сокристалл лимонной кислоты (соединение А в виде лимонной кислоты), сокристалл сахараина (соединение А в виде сахараина), сокристалл L-винной кислоты (соединение А в виде L-винной кислоты) или сокристалл мочевины (соединение А в виде мочевины).

[00223] Термин «температура стеклования» относится к диапазону температур, в котором аморфная твердая форма испытывает постепенный и обратимый переход из твердого и относительно хрупкого «стекловидного» состояния в вязкое или эластичное состояние при повышении температуры.

[00224] Выделение и очистка солей, гидратов, сольватов, сокристаллов соединения А; и твердой формы соединения А, включая его кристаллические безводные формы, соли, сольваты и сокристаллы.

[00225] Соединение А имеет ионизируемые функциональные группы с одной слабоосновной величиной  $pK_a$ , равной 3,9, и одной слабокислотной величиной  $pK_a$ , равной 7,3. В результате высокопроизводительного и ручного скрининга полиморфов авторы настоящего изобретения получили различные соли, гидраты, сольваты, сокристаллы соединения А; и твердую форму соединения А, включая ее кристаллические безводные формы, соли, гидраты, сольваты и сокристаллы. Десольватация сольвата этанола путем сушки привела к образованию относительно стабильного соединения А в виде гидрата формы 2, которая дегидратировалась, начиная с 25°C, и имела очень низкую растворимость. Десольватация соединения А в виде сольвата ТГФ привела к образованию

безводного соединения А формы 3, которое быстро превращалось в безводное соединение А формы 2 в виде гидрата в водной среде или при поглощении влаги. Основываясь на свойствах форм свободного основания соединения А в твердом состоянии и их склонности к образованию сольватов, авторы настоящего изобретения создали различные соли, гидраты, сольваты и сокристаллы соединения А, которые могут быть пригодны для увеличения масштабов производства лекарственных веществ и кристаллизации для фармацевтических разработок.

[00226] В результате высокопроизводительного и ручного скрининга солей были протестированы различные противоионы и растворители, в результате чего были получены кристаллические соли и сольваты соединения А. Несколько солей, гидратов, сольватов соединения А, включая сульфатные, безилатные, мезилатные и тозилатные соли, образовались во множественных полиморфах. После дальнейших испытаний растворимости и стабильности соединение А в виде соли HCl формы 1 было приоритетным для дальнейшей оценки из-за его приемлемых профилей растворимости и стабильности, улучшенных биофармацевтических свойств и благоприятного процесса кристаллизации. Скрининг полиморфов соединения А в виде соли HCl формы 1 позволил выделить в общей сложности 126 кристаллических образцов из 384 условий кристаллизации. Из них дифрактограммы 90 образцов были такими же, как и для соли HCl формы 1. Остальные могут включать непропорциональные формы соединения А или сольвата соединения А. Скрининг полиморфов соединения А в виде соли HCl показал, что соединения А в виде HCl формы 1 было наиболее термодинамически стабильной формой. Множественные сокристаллы соединения А также были получены в результате скрининга сокристаллов, например сокристаллы лимонной кислоты, винной кислоты, кофеина и мочевины.

**[00227] Кристаллическое соединение А в виде хлористоводородной соли формы 1 (соединение А в виде соли HCl формы 1).**

[00228] Также в настоящем документе предложено кристаллическое соединение А в виде соли HCl формы 1. Кристаллическое соединение А в виде соли HCl формы 1 может характеризоваться  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии, полученным как указано в примерах, с пиками при  $-91$  и  $-103 \pm 0,5$  ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли HCl формы 1 имеет  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии, так как по существу показано на фигуре 4, где «по существу» означает, что сообщаемые пики могут варьироваться в пределах  $\pm 0,5$  ppm.

[00229] Кристаллическое соединение А в виде соли HCl формы 1 может дополнительно характеризоваться дифрактограммой, полученной, как указано в примерах, с пиками при  $7,5$ ,  $16,9$  и  $20,2 \pm 0,2^\circ$   $2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения. Кристаллическое соединение А в виде соли HCl формы 1 необязательно может дополнительно характеризоваться дифрактограммой, имеющей дополнительные пики при  $12,8$ ,  $18,2$ ,  $22,7$ ,  $23,6$ ,  $24,8$  и  $26,1 \pm 0,2^\circ$   $2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения. Кристаллическое соединение А в виде соли HCl формы 1 необязательно может

дополнительно характеризоваться дифрактограммой, имеющей дополнительные пики при 10,9, 14,5, 15,7, 15,9, 19,8, 20,6, 21,6, 23,2, 26,1 и  $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием  $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 1, где «по существу» означает, что сообщаемые пики могут варьироваться в пределах  $\pm 0,2^\circ$ . Специалисты в данной области знают, что в области XRPD, хотя относительная высота пиков в спектрах зависит от нескольких факторов, таких как подготовка образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

[00230] Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) получали, как изложено в примерах, для кристаллического соединения А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1. Кривая ДСК указывала на эндотермический переход при  $271,5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ . Таким образом, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 может характеризоваться термограммой ДСК, имеющей эндотерму перехода с началом при от  $268,5^\circ\text{C}$  до  $274,5^\circ\text{C}$ . Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 характеризуется ДСК, как показано на фигуре 2.

[00231] Кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 также может характеризоваться термогравиметрическим анализом (ТГА). Таким образом, кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 может характеризоваться потерей массы около 4% с температурой начала от  $268,3^\circ\text{C}$  до  $273,7^\circ\text{C}$ . Например, кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 может характеризоваться потерей веса примерно на 4% вплоть до примерно  $271^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 имеет термогравиметрический анализ, по существу такой, как показано на фигуре 2, где под «по существу» подразумевается, что сообщаемые характеристики ТГА могут варьироваться на  $\pm 1\%$  от около 4% потери массы.

[00232] Кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 может характеризоваться профилем поглощения влаги. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 характеризуется профилем поглощения влаги (DVS), как показано на фигуре 3, показывая прирост массы менее 0,5% при относительной влажности 95%.

[00233] Кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1 дополнительно характеризуется монокристаллической структурой, такой как по существу показано на фигуре 5, или как указано в примерах.

[00234] Кроме того, в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическое соединение А в виде соли  $\text{HCl}$  формы 1, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00235] **Кристаллическое соединение А в виде мезилатной соли формы 1 (соединение А в виде соли  $\text{MsA}$  формы 1).**

[00236] Также в настоящем документе предложено кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1. Кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 может характеризоваться  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии, полученным как указано в примерах, с пиками при  $-95,2$  и  $-103,2 \pm 0,5$  ppm. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 имеет  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии, так как по существу показано на фигуре 13, где «по существу» означает, что сообщаемые пики могут варьироваться в пределах  $\pm 0,5$  ppm.

[00237] Кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 может дополнительно характеризоваться дифрактограммой, полученной, как указано в примерах, с пиками при  $7,0$ ,  $16,5$  и  $23,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием  $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 необязательно может дополнительно характеризоваться дифрактограммой, имеющей дополнительные пики при  $12,6$ ,  $15,7$ ,  $17,4$ ,  $18,5$ ,  $20,0$  и  $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием  $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. Кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 необязательно может дополнительно характеризоваться дифрактограммой, имеющей дополнительные пики при  $5,8$ ,  $11,8$ ,  $13,5$ ,  $15,3$ ,  $16,1$ ,  $18,0$ ,  $20,6$ ,  $25,2$ ,  $28,0$  и  $30,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием  $\text{Cu K}\alpha$ -излучения. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 10, где «по существу» означает, что сообщаемые пики могут варьироваться в пределах  $\pm 0,2^\circ$ . Специалисты в данной области знают, что в области XRPD, хотя относительная высота пиков в спектрах зависит от нескольких факторов, таких как подготовка образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

[00238] Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) получали, как изложено в примерах, для кристаллического соединения А в виде соли MsA формы 1. Кривая ДСК указывает на эндотермический переход при  $250^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ . Таким образом, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 может характеризоваться термограммой ДСК, имеющей эндотерму перехода с началом при от  $247^\circ\text{C}$  до  $253^\circ\text{C}$ . Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 характеризуется ДСК, как показано на фигуре 11.

[00239] Кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 также может характеризоваться термогравиметрическим анализом (ТГА). Таким образом, кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 может характеризоваться потерей веса около  $0,2\%$  с температурой начала от  $247^\circ\text{C}$  до  $253^\circ\text{C}$ . Например, кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 может характеризоваться потерей веса примерно на  $0,2\%$  вплоть до примерно  $250^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 имеет термогравиметрический анализ, по существу такой, как показано на фигуре 11, где под «по существу» подразумевается, что сообщаемые характеристики ТГА могут

варьироваться на  $\pm 1\%$  от  $0,2\%$  потери массы.

[00240] Кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 может характеризоваться профилем поглощения влаги. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1 характеризуется профилем поглощения влаги, как показано на фигуре 12, показывая прирост массы менее  $1,2\%$  при относительной влажности  $95\%$ .

[00241] Кроме того, в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическое соединение А в виде соли MsA формы 1, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[00242] Кристаллическое соединение А в виде тозилатной соли формы 1 (соединение А в виде TsA формы 4).**

[00243] В данном документе также предложено кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4. Кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 может характеризоваться дифрактограммой, полученной, как указано в примерах, с пиками при  $6,2$ ,  $14,7$  и  $23,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения. Кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 необязательно может дополнительно характеризоваться дифрактограммой, имеющей дополнительные пики при  $10,5$ ,  $12,4$ ,  $14,2$ ,  $19,1$ ,  $21,5$  и  $29,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения. Кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 необязательно может дополнительно характеризоваться дифрактограммой, имеющей дополнительные пики при  $15,5$ ,  $16,5$ ,  $17,7$ ,  $18,3$ ,  $18,6$ ,  $20,1$ ,  $20,8$ ,  $24,1$  и  $25,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с использованием Cu K $\alpha$ -излучения. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 имеет дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 24а, где «по существу» означает, что сообщаемые пики могут варьироваться в пределах  $\pm 0,2^\circ$ . Специалисты в данной области знают, что в области XRPD, хотя относительная высота пиков в спектрах зависит от нескольких факторов, таких как подготовка образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

[00244] Кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 дополнительно характеризуется монокристаллической структурой, такой как по существу показано на фигуре 24б, или как указано в примерах.

[00245] Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) получали, как изложено в примерах, для кристаллического соединения А в виде соли TsA формы 4. Кривая ДСК указывала на эндотермический переход при  $253^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ . Таким образом, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 может характеризоваться термограммой ДСК, имеющей эндотерму перехода с началом при от  $250^\circ\text{C}$  до  $256^\circ\text{C}$ . Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 характеризуется ДСК, как показано на фигуре 25.

[00246] Кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 также может характеризоваться термогравиметрическим анализом (ТГА). Таким образом,

кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 может характеризоваться потерей массы около 0,07% с температурой начала от 250°C до 256°C. Например, кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 может характеризоваться потерей веса примерно на 0,07% вплоть до примерно 253°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 имеет термогравиметрический анализ, по существу такой, как показано на фигуре 25, где под «по существу» подразумевается, что сообщаемые характеристики ТГА могут варьироваться на  $\pm 1\%$  от 0,07% потери массы.

[00247] Кристаллическое соединение А в виде соли TsA формы 4 также имеет  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии, так как по существу показано на фигуре 26, с пиками при -96,93 и -101,60 ppm, где «по существу» означает, что сообщаемые пики могут варьироваться в пределах  $\pm 0,5$  ppm.

[00248] Кроме того, в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическое соединение А в виде соли HCl формы 4, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

#### [00249] ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00250] Соединение А, как описано в любом из приведенных выше вариантов осуществления и его подвариантах, можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для получения фармацевтического состава (также называемого, взаимозаменяемо, композицией). Вспомогательное вещество может представлять собой разбавитель или носитель. Составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения вводимых агентов *in vivo*. Выражения «фармацевтически приемлемый или фармакологически приемлемый» относятся к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают неблагоприятных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному или человеку. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» включает любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п. Использование таких вспомогательных веществ для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или агенты несовместимы с терапевтическими композициями, предполагается их использование в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. В иллюстративных вариантах осуществления состав может содержать твердые вещества кукурузного сиропа, высокоолеиновое сафлоровое масло, кокосовое масло, соевое масло, L-лейцин, трехосновный фосфат кальция, L-тирозин, L-пролин, ацетат L-лизина, DATEM (эмульгатор), L-глутамин, L-валин, двухосновный фосфат калия, L-изолейцин, L-аргинин, L-аланин, глицин, моногидрат L-аспарагина, L-серин, цитрат калия, L-треонин, цитрат натрия, хлорид магния, L-гистидин, L-метионин, аскорбиновую кислоту, карбонат кальция, L-глутаминовую кислоту, L-цистина

дигидрохлорид, L-триптофан, L-аспарагиновую кислоту, холинхлорид, таурин, м-инозитол, сульфат железа, аскорбилпальмитат, сульфат цинка, L-карнитин, альфа-токоферилацетат, хлорид натрия, ниацинамид, смешанные токоферолы, пантотенат кальция, сульфат меди, гидрохлорид хлорида тиамин, пальмитат витамина А, сульфат марганца, рибофлавин, гидрохлорид пиридоксина, фолиевую кислоту, бета-каротин, йодид калия, филлохинон, биотин, селенат натрия, хлорид хрома, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

[00251] Для перорального введения подходящие композиции могут быть составлены путем объединения соединения А с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, хорошо известные в данной области техники. Такие вспомогательные вещества и носители позволяют приготовить соединение А в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п. для перорального приема пациентом, подлежащим лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления соединения А с твердым вспомогательным веществом, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при желании подходящих вспомогательных веществ с получением ядер таблеток или драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители и препараты целлюлозы. При желании могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты. Фармацевтически приемлемые ингредиенты для различных типов состава хорошо известны и могут представлять собой, например, связующие вещества (например, природные или синтетические полимеры), смазочные вещества, поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизаторы, материалы покрытия, консерванты, красители, загустители, адъюванты, противомикробные агенты, антиоксиданты и носители для различных типов составов.

[00252] Когда терапевтически эффективное количество соединения А вводят перорально, композиция обычно находится в форме твердого вещества (например, таблетки, капсулы, пилюли, порошка или пастилки) или жидкого состава (например, водной суспензии, раствора, эликсира или сиропа).

[00253] При применении в форме таблетки композиция может дополнительно содержать функциональное твердое вещество и/или твердый носитель, такой как желатин или адъювант.

[00254] При применении в форме жидкости или суспензии можно добавлять функциональную жидкость и/или жидкий носитель, такой как вода, нефть или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может дополнительно содержать физиологический раствор, растворы сахарного спирта, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. В одном из рассматриваемых вариантов осуществления жидкий носитель является неводным или по существу неводным. Для введения в жидкой форме композиция может поставляться в виде быстрорастворимого твердого состава для растворения или суспензии непосредственно

перед введением.

[00255] Для ингаляционного введения соединение А можно доставлять в форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или из распылителя с использованием подходящего пропеллента. В варианте осуществления аэрозоля под давлением единицу дозировки можно определить путем обеспечения клапана для подачи отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для использования в ингаляторе или инсуффляторе, могут быть составлены, содержащие порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

[00256] В частности, соединение А можно вводить перорально, буккально или сублингвально в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или суппозиториях яйцевидной формы, отдельно или в смеси со вспомогательными веществами, или в форме эликсиров или суспензий, содержащих ароматизаторы или красители. Такие жидкие препараты можно получить с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты.

#### [00257] БЕЗОПАСНОСТЬ

[00258] В некоторых аспектах способ включает введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое не приводит к дозолимитирующей токсичности (DLT) во время лечения соединением А или его солью. Необязательно у субъекта не наблюдается DLT, связанного с лечением соединением А, в течение периода лечения. В различных случаях у субъекта не проявляются какие-либо нежелательные явления 3-й или 4-й степени, связанные с лечением соединением А, в течение периода лечения. В различных случаях период лечения составляет по меньшей мере две недели или по меньшей мере один месяц, если не дольше, например, 2 месяца, 3, месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 год, 1,5 года, 2 года.

[00259] В иллюстративных аспектах способ дополнительно включает мониторинг общего анализа крови субъекта до, во время или после лечения соединением А. В различных аспектах общий анализ крови включает подсчет количества одного или более из: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов. Необязательно общий анализ крови включает измерение гематокрита и/или гемоглобина. В иллюстративных аспектах мониторинг происходит один раз в неделю в течение примерно двух месяцев. В различных аспектах количество тромбоцитов у субъекта превышает примерно 100 000 на мкл крови во время лечения соединением А.

[00260] В иллюстративных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению преимущественно обладают высокой специфичностью к клеткам неопластического заболевания. В различных аспектах соединение А эффективно лечит неопластическое заболевание, индуцирует или усиливает регрессию опухоли, уменьшает рост опухоли или рака или индуцирует или увеличивает гибель опухоли или раковой клетки, практически не оказывая токсичности по отношению к здоровым соматическим клеткам у субъекта. В различных аспектах соединение А или его фармацевтически

приемлемую соль вводят в количестве, эффективном для лечения неопластического заболевания, индукции или усиления регрессии опухоли, уменьшения роста опухоли или рака и/или индукции или увеличения смертности опухоли или раковой клетки без существенного снижения пролиферации здоровых соматических клеток у субъекта. В типичных случаях соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, эффективном для лечения неопластического заболевания, индукции или усиления регрессии опухоли, уменьшения роста опухоли или рака или индукции или увеличения гибели опухоли или раковой клетки без существенного увеличения апоптоза здоровых соматических клеток. Используемый в данном документе термин «здоровый» по отношению к клеткам означает клетки, которые не являются неопластическими и/или не поражены болезнями. В различных аспектах здоровые соматические клетки представляют собой моноклеарные клетки или Т-клетки костного мозга человека. В различных случаях здоровые соматические клетки генетически не характеризуются как TP53<sup>MUT</sup> или генетически характеризуются как TP53<sup>WT</sup>. В различных аспектах соединение А или его фармацевтически приемлемая соль вызывает не более чем 25%-ное увеличение апоптоза здоровых соматических клеток. В различных аспектах соединение А или его фармацевтически приемлемая соль вызывает снижение пролиферации здоровых соматических клеток у субъекта не более чем на 25%. Необязательно, увеличение апоптоза здоровых соматических клеток или снижение пролиферации здоровых соматических клеток составляет менее примерно 20%, менее примерно 15%, менее примерно 10%, менее примерно 9%, менее примерно 8%, менее примерно 7%, менее примерно 6%, менее примерно 5%, менее примерно 4%, менее примерно 3%, менее примерно 2% или менее примерно 1%.

[00261] Основным побочным эффектом таксанов является миелосупрессия, прежде всего нейтропения, тогда как другие побочные эффекты включают периферические отеки и нейротоксичность (периферическая нейропатия). В иллюстративных аспектах способы по настоящему изобретению лечат неопластическое заболевание у субъекта, не вызывая каких-либо из этих побочных эффектов, наблюдаемых у пациентов, получавших таксаны, или лечат неопластическое заболевание, при этом тяжесть таких побочных эффектов снижается по сравнению с теми, которые наблюдаются у пациентов, получавших лечение таксанами.

#### [00262] ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

[00263] Используемый в данном документе термин «лечить», а также связанные с ним слова не обязательно подразумевают 100% или полное лечение. Скорее, существуют различные степени лечения, которые, по признанию специалиста в данной области техники, имеют потенциальную пользу или терапевтический эффект. В этом отношении способы лечения неопластического заболевания по настоящему изобретению могут обеспечить любое количество или любой уровень лечения. Кроме того, лечение, обеспечиваемое способами по настоящему изобретению, может включать лечение одного или более состояний, симптомов или признаков неопластического заболевания,

подлежащего лечению. Кроме того, лечение, обеспечиваемое способами по настоящему изобретению, может включать замедление прогрессирувания неопластического заболевания. Например, способы могут лечить неопластическое заболевание за счет усиления активности Т-клеток или иммунного ответа против неопластического заболевания, снижения роста опухоли или рака или опухолевой нагрузки, уменьшения метастазирования опухолевых клеток, увеличения клеточной гибели опухолевых или раковых клеток, или усиление регрессии опухоли и т.п. В соответствии с вышеизложенным в настоящем документе предложены способы уменьшения роста опухоли, объема опухоли или опухолевой нагрузки или ускорения регрессии опухоли у субъекта. В иллюстративных вариантах осуществления способ включает введение субъекту соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. Термины «лечить», «лечащий» и «лечение», используемые в данном документе, относятся к терапии, включая, помимо прочего, лечебную терапию, профилактическую терапию и предотвращающую терапию. Профилактическое лечение обычно представляет собой либо полное предотвращение возникновения нарушений, либо задержку начала доклинически очевидной стадии нарушений у индивидуумов.

[00264] В различных аспектах способы лечения направлены на задержку начала или рецидива неопластического заболевания или задержку возникновения или начала метастазов. В различных аспектах способы лечат путем увеличения выживаемости субъекта. В иллюстративных случаях начало или рецидив или возникновение задерживается на по меньшей мере 1 день, 2 дня, 4 дня, 6 дней, 8 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, два месяца, 3 месяца, 4 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года и более.

[00265] В различных аспектах лечение, обеспечиваемое способами по настоящему изобретению, обеспечивает терапевтический ответ в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) или другими подобными критериями. RECIST - это набор критериев для оценки прогрессирувания, стабилизации или восприимчивости опухолей и/или раковых клеток, совместно созданный Национальным институтом рака США, Группой клинических исследований Национального института рака Канады и Европейской организацией исследований и лечения рака. Согласно RECIST определенные опухоли измеряются в начале оценки (например, клинического исследования), чтобы обеспечить исходный уровень для сравнения после лечения лекарственным средством. Оценка ответа и критерии оценки опухолей опубликованы в Eisenhauer et. al., Eur J Cancer 45:228-247 (2009) and Litière et. al., Journal of Clinical Oncology 37(13): 1102-1110 (2019) DOI: 10.1200/JCO.18.01100. В различных случаях лечение, обеспечиваемое способами по настоящему изобретению, обеспечивает терапевтический ответ согласно модифицированной оценке ответа опухоли RECIST, а именно:

<b>Сводка измерений и оценка ответа опухоли на основе модифицированного RECIST</b>	
<b>1.1</b>	
Поддающиеся	Неузловые поражения: $\geq 10$ мм (одномерное измерение)

измерению поражения	Патологические лимфатические узлы: наибольший диаметр: короткая ось $\geq 15$ мм.		
Измерение каждого поражения	Неузловые поражения: наибольший диаметр (мм) в аксиальной плоскости. Патологические лимфатические узлы: наибольший диаметр: короткая ось (мм)		
Опухолевая нагрузка	Сумма наибольшего диаметра (SLD) во всех индексных поражениях До 5 поражений на орган, всего до 10		
Оценка ответа: индексные поражения (рассчитывается на основе % изменения опухолевой нагрузки)	CR: Исчезновение всех повреждений. Патологические лимфатические узлы по короткой оси $< 10$ мм. PR: снижение на $\geq 30\%$ по сравнению с исходным уровнем. SD: не соответствует критериям CR, PR или прогрессированию заболевания. Прогрессирование заболевания: увеличение на $\geq 20\%$ (и абсолютное увеличение на $\geq 5$ мм) от максимального снижения уровня нейтрофилов, обусловленного проведением химиотерапии.		
Оценка ответа: неиндексные поражения	CR: Исчезновение всех повреждений. Патологические лимфатические узлы по короткой оси $< 10$ мм. SD: Персистенция одного или нескольких неиндексных поражений. Прогрессирование заболевания: явное прогрессирование существующих неиндексных поражений.		
Новые поражения	Наличие новых поражений определяет прогрессирование.		
Подтверждение	Подтверждение последующей оценкой через $\geq 4$ недель, необходимое для CR, PR и прогрессирования заболевания.		
<b>Краткое изложение модифицированной оценки общего ответа RECIST 1.1</b>			
Индексные поражения (опухолевая нагрузка) <sup>a</sup> , %	Неиндексные поражения	Новые поражения	Общий ответ с использованием модифицированного RECIST 1.1
$\downarrow 100\%$	Отсутствует	Отсутствует	CR <sup>b</sup>
Нет <sup>d</sup>	Отсутствует	Отсутствует	CR <sup>b</sup>

↓ 100%	Присутствует	Отсутствует	PR <sup>b</sup>
↓ ≥ 30%	Отсутствует/присутствует	Отсутствует	PR <sup>b</sup>
↓ < 30% до ↑ < 20%	Отсутствует/присутствует	Отсутствует	SD
Нет <sup>d</sup>	Присутствует	Отсутствует	SD
↑ ≥ 20%	Любой	Любой	Прогрессирование заболевания <sup>c</sup>
Любой	Однозначное прогрессирование	Любой	Прогрессирование заболевания <sup>c</sup>
Любой	Любой	Присутствует	Прогрессирование заболевания <sup>c</sup>
NA/ND/UE	Отсутствует/присутствует	Отсутствует	UE
Нет <sup>d</sup>	NA/ND/UE	Отсутствует	UE

CR=полный ответ; NA=недоступно; ND=не выполнено; PR=частичный ответ; RECIST=критерии оценки ответа при солидных опухолях; UE=невозможно оценить

<sup>a</sup> Снижение оценено относительно исходного уровня. Увеличение оценено относительно максимального снижения уровня нейтрофилов, обусловленного проведением химиотерапии.

<sup>b</sup> Ответ: CR и PR требуют подтверждающей оценки через ≥ 4 недели, также можно подождать до следующей плановой визуализации.

<sup>c</sup> Прогрессирование: прогрессирование заболевания требует подтверждения через 4-6 недель после первоначального рентгенографического прогрессирования заболевания.

<sup>d</sup> Только субъекты с неиндексными поражениями

[00266] В различных случаях у субъекта наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) после лечения соединением А или его фармацевтически приемлемой солью. В различных аспектах субъект демонстрирует по меньшей мере частичный ответ (PR) после лечения соединением А или его фармацевтически приемлемой солью. У субъекта наблюдается по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% снижение уровней ракового антигена 125 (CA125) по сравнению с базовым уровнем в различных аспектах. Субъект в иллюстративных случаях демонстрирует уменьшение объема опухоли на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% после лечения соединением А.

[00267] НЕОПЛАСТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

[00268] Используемый в данном документе термин «неопластическое заболевание» относится к любому состоянию, которое вызывает рост опухоли. В иллюстративных аспектах опухоль представляет собой доброкачественную опухоль. В иллюстративных аспектах опухоль представляет собой злокачественную опухоль. В различных аспектах

неопластическое заболевание представляет собой опухоль или рак. Рак в различных аспектах представляет собой острый лимфоцитарный рак, острый миелоидный лейкоз, альвеолярную рабдомиосаркому, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы, рак ануса, анального канала или аноректума, рак глаза, рак внутрипеченочного желчного протока, рак суставов, рак шеи, рак желчного пузыря или плевры, рак носа, полости носа или среднего уха, рак полости рта, рак вульвы, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный рак, рак толстой кишки, рак пищевода, рак шейки матки, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, лимфому Ходжкина, рак гортаноглотки, рак почки, рак гортани, рак печени, рак легкого, злокачественную мезотелиому, меланому, множественную миелому, рак носоглотки, неходжкинскую лимфому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак брюшины, сальника, брыжейки, рак глотки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки (например, почечно-клеточную карциному (RCC)), рак тонкой кишки, рак мягких тканей, рак желудка, рак яичка, рак щитовидной железы, рак мочеточника или рак мочевого пузыря. В конкретных аспектах рак представляет собой рак головы и шеи, рак яичников, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, рак молочной железы, рак эндометрия, колоректальный рак, гепатоцеллюлярную карциному, глиобластому, рак мочевого пузыря, рак легких, например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC) или бронхиолоальвеолярную карциному. В конкретных вариантах осуществления опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC), рак головы и шеи, рак почки, тройной негативный рак молочной железы или рак желудка. В иллюстративных аспектах у субъекта имеется опухоль (например, солидная опухоль, гематологическое злокачественное новообразование или лимфоидное злокачественное новообразование), и фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве, эффективном для лечения опухоли у субъекта. В других иллюстративных аспектах опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC), мелкоклеточный рак легких (SCLC), рак головы и шеи, рак почки, рак молочной железы, меланому, рак яичников, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак простаты, рак желудка, лимфому или лейкоз, и фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве, эффективном для лечения опухоли у субъекта.

[00269] Термины «рак» и «раковый», используемые в данном документе, относятся или описывают физиологическое состояние млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. Примеры рака включают, помимо прочего, карциному, лимфому, саркому, бластому и лейкоз. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак, рак легких, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки и рак головы и шеи, рак яичников и рак эндометрия. Хотя термин «рак», используемый в данном документе, не ограничивается какой-либо одной конкретной формой заболевания, считается, что способы по изобретению будут особенно эффективны для раковых заболеваний, которые, как обнаружено, сопровождаются нерегулируемыми

уровнями KIF18A или зависят от KIF18A для правильной сегрегации хромосом и выживания млекопитающих.

[00270] В различных аспектах рак является метастатическим, опухоль является неоперабельной или является комбинацией этого. В различных случаях рак представляет собой хромосомно нестабильный анеуплоидный рак. В различных аспектах неопластическое заболевание (например, рак или опухоль) включает клетки, которые являются положительными в отношении инактивированного гена *TP53* и/или положительными в отношении по меньшей мере одного из (i) инактивированного гена *Rb1*, (ii) амплифицированного гена *CCNE1*, увеличения числа копий гена *CCNE1* или сверхэкспрессии генного продукта *CCNE1*, (iii) инактивированного гена *BRCA* или (iv) их комбинации. В различных аспектах неопластическое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы (TNBC), непросветный рак молочной железы (например, базально-мезенхимальный) или серозный рак яичников высокой степени злокачественности (HGSOC). В различных аспектах неопластическое заболевание устойчиво или нечувствительно к лечению ингибитором CDK4/6. В различных аспектах неопластическое заболевание устойчиво или нечувствительно к лечению ингибитором CDK4/6 и является достаточным по *Rb1* (по сравнению с дефицитным по *Rb1*). В различных аспектах неопластическое заболевание устойчиво к лечению ингибитором KIF18A. В различных аспектах неопластическое заболевание устойчиво к лечению ингибитором KIF18A и имеет дефицит *Rb1* (по сравнению с профицитом *Rb1*).

[00271] В иллюстративных аспектах неопластическое заболевание представляет собой рак молочной железы, необязательно просветный рак молочной железы или TNBC. В различных аспектах рак молочной железы был (a) гистологически или цитологически подтвержденным метастатическим или локально рецидивирующим отрицательным по рецептору эстрогена (ER) (например, <1% по данным иммуногистохимии [IHC]), (b) отрицательным по рецептору прогестерона (PR) (например, <1% IHC) и (c) отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (Her2) (либо отрицательно по флуоресцентной гибридизации in situ [FISH], 0 или 1+ по IHC, либо отрицательно по IHC2+ и FISH согласно определению ASCO/CAP). В иллюстративных аспектах неопластическое заболевание рецидивирует и/или устойчиво к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии в условиях метастазов или при непереносимости существующей терапии (терапий), о которой известно, что она обеспечивает клиническую пользу при неопластическом заболевании. В иллюстративных случаях рак лечили ингибитором иммунных контрольных точек. В различных случаях рак молочной железы является положительным по рецептору гормона (HR) и/или HER2-отрицательным. В различных аспектах рак молочной железы представляет собой распространенный рак молочной железы и/или метастатический рак молочной железы. В различных аспектах рак молочной железы представляет собой HR+/HER2-распространенный или метастатический рак молочной железы, который прогрессировал после эндокринной терапии. В некоторых аспектах рак молочной железы представляет собой распространенный или

метастатический рак молочной железы, положительный по рецептору гормонов (HR+)/HER2-отрицательный (HER2-), ранее подвергнутый лечению эндокринной терапией и химиотерапией после того, как рак распространился/метастазировал. В различных случаях рак представляет собой HR+/HER2-распространенный или метастатический рак молочной железы, который не лечился гормональной терапией (Аримидекс (химическое название: анастрозол), Аромазин (химическое название: экземестан) и Фемара (химическое название: летрозол). В различных случаях рак молочной железы представляет собой HR+/HER2-распространенный или метастатический рак молочной железы, который распространился после лечения гормональной терапией. В различных случаях рак молочной железы представляет собой HER2-положительный рак молочной железы, включая, помимо прочего, те, которые аналогичны HER2-положительным клеткам рака молочной железы из таблицы 2. Не обязательно рак молочной железы представляет собой HER2-положительный, отрицательный по рецептору эстрогена (ER) рак молочной железы. В различных аспектах неопластическое заболевание представляет собой рак яичников, не обязательно серозный рак яичников высокой степени злокачественности (HGSOC). Не обязательно рак яичников является устойчивым к препаратам платины HGSOC. В иллюстративных аспектах рак яичников представляет собой первичный рак брюшины или рак фаллопиевых труб. В различных аспектах неопластическое заболевание представляет собой метастатический или неоперабельный HGSOC, при этом устойчивость к платине определяется как прогрессирование во время или в течение 6 месяцев лечения схемой, содержащей препараты платины. В различных аспектах рак яичников лечился или лечится с помощью повторной терапии, устойчивой к препаратам платины. В различных аспектах неопластическое заболевание представляет собой серозный рак эндометрия. Не обязательно неопластическое заболевание представляет собой метастатический или рецидивирующий серозный рак эндометрия. В различных случаях рак эндометрия рецидивирует и/или устойчив к по меньшей мере одной линии системной терапии в метастатическом/рецидивирующем состоянии или не устойчив к существующей терапии (терапиям), о которой известно, что она обеспечивает клиническую пользу при неопластическом заболевании. В различных случаях неопластическое заболевание представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль, которая является неоперабельной, рецидивирующей и/или устойчивой к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии или непереносимой. Не обязательно распространенная или метастатическая солидная опухоль представляет собой TP53<sup>MUT</sup>.

[00272] В различных аспектах рак представляет собой рак яичников, рак молочной железы или рак эндометрия. В различных аспектах рак яичника представляет собой светлоклеточный рак яичника или серозный рак яичника высокой степени злокачественности (HGSOC), не обязательно, метастатический или неоперабельный HGSOC. Не обязательно HGSOC представляет собой HGSOC, устойчивый к препаратам платины, или HGSOC прогрессировал во время или в течение 6 месяцев лечения,

содержащего препараты платины. В различных случаях рак представляет собой первичный рак брюшины и/или рак фаллопиевой трубы. В иллюстративных случаях рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы. В некоторых аспектах у субъекта произошел рецидив или он невосприимчив к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии. Необязательно системная химиотерапия включает таксан, гемцитабин или доксорубицин. В различных случаях рак эндометрия представляет собой серозный рак эндометрия, необязательно метастатический или рецидивирующий серозный рак эндометрия. В некоторых аспектах серозный рак эндометрия рецидивирует или является устойчивым к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии, например, цисплатину, карбоплатину или левантинибу.

[00273] В различных аспектах опухоль представляет собой прогрессирующую солидную опухоль. Опухоль в различных случаях неоперабельна, метастазирует и/или нелокализована. Опухоль в иллюстративных аспектах рецидивирует или является устойчивой к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии.

[00274] В различных случаях неопластическое заболевание устойчиво к лечению одним или несколькими лекарственными средствами. В различных аспектах неопластическое заболевание проявляет пониженную чувствительность к лечению одним или несколькими лекарственными средствами. Необязательно неопластическое заболевание представляет собой неопластическое заболевание с множественной лекарственной устойчивостью. В иллюстративных случаях опухолевые или раковые клетки (например, неопластического заболевания) представляют собой опухолевые или раковые клетки с множественной лекарственной устойчивостью и/или демонстрируют повышенную экспрессию гена множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR-1) и/или его генного продукта. В иллюстративных случаях опухолевые или раковые клетки (например, неопластического заболевания) демонстрируют повышенную экспрессию Р-гликопротеина (P-gp), кодируемого геном MDR-1. В различных аспектах неопластическое заболевание проявляет пониженную чувствительность или устойчивость к лечению антимитотическим агентом или антрациклиновым антибиотиком, необязательно паклитакселом или доксорубицином. В различных аспектах опухолевые или раковые клетки (например, неопластического заболевания) демонстрируют мутации в гене тубулина, сверхэкспрессию тубулина, амплификацию тубулина и/или экспрессию тубулина с переключением изоформа. В различных аспектах мутации в  $\alpha$ - или  $\beta$ -тубулине ингибируют связывание таксанов с правильным местом на микротрубочках, тем самым делая таксан неэффективным. В иллюстративных аспектах неопластическое заболевание демонстрирует пониженную чувствительность или устойчивость к лечению любым одним или несколькими платиновыми агентами, антрациклинами, таргетной терапией (например, ТКИ, ингибиторами PARP).

[00275] В различных аспектах неопластическое заболевание представляет собой рак, включающий одно или более событий дупликации всего генома или удвоения всего генома (WGD). WGD в контексте рака обсуждается в Lens and Hemdema, Nature Reviews

Cancer 19: 32-45 (2019); Ganem et. al., Current Opinion in Genetics & Development 17, 157-162, и Davoli et. al., Annual Review of Cell and Developmental Biology 27, 585-610.

#### [00276] ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ГЕНЫ, АМПЛИФИЦИРОВАННЫЕ ГЕНЫ И УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ

[00277] Используемый в данном документе термин «инактивированный» в контексте гена относится к снижению или потере функции гена или генного продукта, кодируемого этим геном. Инактивация гена может быть вызвана одним или несколькими известными механизмами. Например, инактивация гена может быть вызвана вариацией (включая, например, потерю) последовательности ДНК, последовательности РНК или последовательности белка по сравнению с соответствующим геном, РНК или белком дикого типа или может быть вызвана эпигенетической вариацией, не вызывающей каких-либо изменений в последовательности ДНК гена.

[00278] В различных аспектах раковые клетки содержат вариацию или аномалию гена или генного продукта, кодируемого геном, причем эта вариация или аномалия относится к соответствующему гену или генному продукту дикого типа, и наличие которой приводит к или связано с сайленсингом гена, снижением или потерей экспрессии гена или генного продукта, кодируемого геном, снижением или потерей функции гена или генного продукта, кодируемого геном, или их комбинацией. В различных случаях генным продуктом является транскрипт РНК или белок. В различных случаях вариация приводит по меньшей мере к снижению или потере функции гена или генного продукта, кодируемого этим геном. В различных случаях вариация приводит по меньшей мере к снижению или потере функции гена *TP53* или генного продукта, кодируемого геном *TP53*. В различных случаях вариация приводит по меньшей мере к снижению или потере функции гена *Rb1* или генного продукта, кодируемого геном *Rb1*. В различных случаях вариация приводит по меньшей мере к снижению или потере функции гена *BRCA* или генного продукта, кодируемого геном *BRCA*.

[00279] Вариация гена может присутствовать где угодно в гене, например, внутри интрона или экзона, в 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) или 3'-нетранслируемой области (3'-UTR). Вариация может присутствовать внутри или в любой части транскрипта (например, транскрипта РНК, первичного транскрипта, пре-мРНК, мРНК), кодируемого геном, или может присутствовать внутри или в любой части белка, кодируемого геном.

[00280] В различных аспектах вариация представляет собой различие в последовательности ДНК, последовательности РНК или последовательности белка относительно соответствующего гена, РНК или белка дикого типа. В различных аспектах инактивированный ген выявляют путем анализа нуклеотидной последовательности гена, анализа нуклеотидной последовательности РНК, кодируемой геном, или анализа аминокислотной последовательности белка, кодируемого геном, и сравнения последовательности гена образца с соответствующей человеческой последовательности гена, РНК или белка дикого типа. В иллюстративных аспектах вариация включает делецию, вставку или замену одного или нескольких нуклеотидов в последовательности

ДНК или последовательности РНК, делецию, вставку или замену одной или нескольких аминокислот в последовательности белка по сравнению с соответствующим геном, РНК или белком дикого типа. В иллюстративных аспектах вариация включает делецию, вставку или замену одного или нескольких нуклеотидов в последовательности ДНК или последовательности РНК, делецию, вставку или замену одной или нескольких аминокислот в последовательности белка по сравнению с соответствующим геном, РНК или белком дикого типа, который может привести к увеличению числа копий гена или амплификации ДНК, РНК или белка. В различных аспектах раковые клетки содержат генную мутацию в гене. В различных аспектах раковые клетки содержат генную мутацию в гене или потерю нуклеотидов в гене. В иллюстративных случаях генная мутация представляет собой миссенс-мутацию, нонсенс-мутацию, вставку, делецию, дупликацию, мутацию сдвига рамки считывания, усечение или расширение повтора. В различных случаях инактивированный ген *TP53* содержит мутацию, делецию или усечение, инактивированный ген *Rb1* содержит мутацию, делецию или усечение, и/или инактивированный ген *BRCA* содержит мутацию, делецию или усечение. В настоящем документе термин “ген *BRCA*” относится к гену *BRCA1* или *BRCA2*. В иллюстративных случаях ген *BRCA* представляет собой *BRCA1*. В иллюстративных аспектах ген *BRCA* представляет собой *BRCA2*.

[00281] В различных случаях вариация носит эпигенетический характер и не вызывает каких-либо изменений в последовательности ДНК гена. В иллюстративных аспектах инактивированный ген эпигенетически подавляется и необязательно включает ковалентную модификацию ДНК или белков-гистонов. Ковалентная модификация ДНК может представлять собой, например, метилирование цитозина или гидроксиметилирование. Ковалентная модификация белка-гистона может представлять собой, например, ацетилирование лизина, метилирование лизина или аргинина, фосфорилирование серина или треонина или убиквитинирование или сумоилирование лизина. Механизмы сайленсинга генов могут возникать во время транскрипции или трансляции. Типичные механизмы сайленсинга генов включают, помимо прочего, метилирование ДНК, модификацию гистонов и РНК-интерференцию (РНКи). В различных аспектах инактивированный ген представляет собой эпигенетически подавленный ген, имеющий эпигенетически подавленный промотор. Необязательно инактивированный ген *TP53* имеет эпигенетически подавленный промотор *TP53*, или инактивированный ген *Rb1* имеет эпигенетически подавленный промотор *Rb1*, или инактивированный ген *BRCA* имеет эпигенетически подавленный промотор *BRCA*. Подходящие методы анализа эпигенетического сайленсинга включают, помимо прочего, иммунопреципитацию хроматина (ChIP-on Chip, ChIP-Seq), флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), чувствительные к метилированию ферменты рестрикции, идентификацию ДНК-аденин-метилтрансферазы (DamID) и бисульфитное секвенирование. См., например, Verma et. al., *Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention* 23: 223-233 (2014).

[00282] В различных аспектах инактивированный ген инактивируется посредством вирус-индуцированного сайленсинга генов (VIGS). В различных случаях инактивированный ген *TP53* инактивируется вирусным белком, например белком Е6 вируса папилломы человека (ВПЧ). Необязательно белок Е6 ВПЧ взаимодействует с белком p53, кодируемым геном *TP53*, и делает белок p53 неактивным. В различных случаях инактивированный ген *Rb1* инактивируется вирусным белком, например, белком Е7 ВПЧ. Необязательно белок Е7 ВПЧ взаимодействует с белком Rb, кодируемым геном *Rb1*, и делает белок Rb неактивным. Такие методы сайленсинга известны в данной области техники. См., например, Jiang and Milner, *Oncogene* 21: 6041-6048 (2002).

[00283] В различных вариантах осуществления способов по настоящему изобретению раковые клетки включают амплификацию гена, например, амплификацию *CCNE1*, или увеличение количества копий гена, например, увеличение числа копий гена. В различных случаях раковые клетки содержат увеличенное число копий или амплифицированный ген, который можно обнаружить с помощью методов, основанных на ДНК или РНК (анализ экспрессии генов [сравнительная геномная гибридизация, гибридизация на основе РНК], NGS, ПЦР или саузерн-блоттинг) или методами молекулярной цитогенетики (FISH с ген-специфическими зондами, CISH (хромогенная гибридизация in situ)). В различных аспектах для обнаружения амплификации гена или увеличения числа копий гена проводят конкурентную или количественную ПЦР, геномную гибридизацию с микрочипами кДНК, гибридизацию и количественную оценку генных зондов с РНК. См., например, Harlow and Stewart, *Genome Res* 3: 163-168 (1993); Heiskanen et. al., *Cancer Res* 60(4): 799-802 (2000). В различных случаях раковые клетки содержат увеличение числа копий гена или амплификацию гена *MDM2* и/или увеличение числа копий гена, или амплификацию, или мутацию гена *FBXW7*. В иллюстративных аспектах раковые клетки характеризуются увеличением числа копий гена или амплификацией гена *MDM2* и снижением уровней белка p53. В иллюстративных аспектах раковые клетки содержат мутацию гена *FBXW7* и сверхэкспрессию генного продукта, кодируемого геном *CCNE1*. Секвенирование следующего поколения (NGS) также может использоваться в качестве метода обнаружения увеличения или потери числа копий гена или амплификации гена, при котором генетические области секвенируются, а результаты секвенирования сравниваются с другими генами для определения увеличения или потери гена, представляющего интерес.

[00284] В иллюстративных аспектах инактивированный ген *TP53* (i) содержит мутацию, делецию, усечение гена *TP53* и/или эпигенетически подавленный промотор *TP53*, (ii) инактивируется вирусным белком или посредством амплификации гена *MDM2*, или (iii) их комбинацию. Необязательно вирусный белок представляет собой белок Е6 вируса папилломы человека (ВПЧ). В иллюстративных аспектах инактивированный ген *Rb1* (i) содержит мутацию, делецию, усечение гена *Rb1* и/или эпигенетически подавленный промотор *Rb1*, (ii) инактивируется вирусным белком или (iii) их комбинацией. Необязательно вирусный белок представляет собой белок Е7 вируса

папилломы человека (ВПЧ). В иллюстративных аспектах инактивированный ген *BRCA* (i) содержит мутацию, делецию, усечение гена *BRCA* и/или эпигенетически подавленный промотор *BRCA*. Необязательно ген *BRCA* представляет собой ген *BRCA1*. Альтернативно ген *BRCA* представляет собой ген *BRCA2*.

[00285] В различных аспектах инактивированный ген *TP53*, инактивированный ген *Rb1*, увеличение или амплификация числа копий гена *CCNE1* и/или инактивированный ген *BRCA* присутствуют в зародышевых клетках неопластического заболевания (например, рака). В различных аспектах инактивированный ген *TP53*, инактивированный ген *Rb1*, увеличение или амплификация числа копий гена *CCNE1* и/или инактивированный ген *BRCA* присутствуют в зародышевых клетках неопластического заболевания (например, рака) и отсутствуют в соматических клетках неопластического заболевания (например, рака). Необязательно из-за соматических мутаций неопластического заболевания соматические клетки неопластического заболевания вернулись к генотипу дикого типа и, таким образом, не демонстрируют инактивированного гена *TP53*, инактивированного гена *Rb1*, увеличения или амплификации числа копий гена *CCNE1* и/или инактивированного гена *BRCA*, хотя зародышевые клетки неопластического заболевания все еще демонстрируют инактивированный ген *TP53*, инактивированный ген *Rb1*, увеличение или амплификацию числа копий гена *CCNE1* и/или инактивированный ген *BRCA*. Например, неопластическое заболевание может представлять собой рак, устойчивый к ингибитору PARP, и только зародышевые клетки рака имеют инактивированный ген *BRCA1*, тогда как соматические клетки рака демонстрируют восстановленную кодирующую область и функцию *BRCA1*.

[00286] Цитогенетический метод и/или молекулярный метод можно использовать для обнаружения присутствия инактивированного или амплифицированного гена или увеличения числа копий гена, например, инактивированного гена *TP53*, инактивированного гена *Rb1*, амплифицированного гена *CCNE1* или инактивированного гена *BRCA*. В иллюстративных аспектах используют прямое секвенирование ДНК, гибридизацию ДНК и/или расщепление рестрикционным ферментом. Необязательно метод цитогенетики включает кариотипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), сравнительную геномную гибридизацию (CGH) или их комбинацию. В различных случаях молекулярный метод включает полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (RFLP), амплификационная система для идентификации мутаций (ARMS), полимеразную цепную реакцию (ПЦР), мультиплексную амплификацию лигированных зондов (MLPA), электрофорез в градиенте денатурирующего геля (DGGE), конформационный полиморфизм одиночной цепи (SSCP), гетеродуплексный анализ, химическое расщепление ошибочных нуклеотидов (CCM), тест усечения белка (PTT), анализ лигирования олигонуклеотидов (OLA) или их комбинацию. Необязательно ПЦР представляет собой мультиплексную ПЦР, вложенную ПЦР, ОТ-ПЦР или количественную ПЦР в реальном времени. В различных аспектах анализируются уровни экспрессии РНК или белка, кодируемого геном *TP53*, геном *Rb1*, геном *CCNE1* и/или

геном BRCA. В различных аспектах используются ARMS, FISH, ИНС или NGS. Такие методы описаны в Su et al., J Experimental Clin Cancer Research 36: 121 (2017) и He et al., Blood 127(24): 3004-3014 (2016). В различных случаях используется секвенирование всего экзома или полногеномное секвенирование. В иллюстративных аспектах анализ включает жидкостную биопсию. Жидкостная биопсия подробно описана в данной области техники. См., например, Poulet et al., Acta Cytol 63(6): 449-455 (2019), Chen и Zhao, Hum Genomics 13(1): 34 (2019).

[00287] В различных аспектах увеличение или амплификация числа копий гена приводит к сверхэкспрессии или увеличению уровней генных продуктов (например, РНК и/или белка), кодируемых геном. Способы обнаружения повышенных уровней РНК и/или белка известны в данной области техники. В иллюстративных аспектах увеличение числа копий гена или амплификация гена *CCNE1* приводит к сверхэкспрессии или увеличению уровней генных продуктов, кодируемых геном *CCNE1*. В иллюстративных аспектах сверхэкспрессия генного продукта *CCNE1* вызвана мутацией гена *FBXW7*. В различных аспектах образец является положительным в отношении сверхэкспрессии генных продуктов *CCNE1* и мутации гена *FBXW7*.

[00288] Подходящие методы определения уровней экспрессии нуклеиновых кислот (например, генов, РНК, мРНК) известны в данной области и включают, помимо прочего, количественную полимеразную цепную реакцию (кПЦР) (например, количественную ПЦР в реальном времени (кПЦР в реальном времени)), RNAseq, Nanostring и нозерн-блоттинг. Методы измерения экспрессии генов также включают, например, анализы экспрессии генов с использованием или без использования генных чипов или микроматриц для экспрессии генов, описанные в Onken et. al., J Molec Diag 12(4): 461-468 (2010); и Kirby et. al., Adv Clin Chem 44: 247-292 (2007). Генные чипы Affymetrix, РНК-чипы и наборы для анализа экспрессии генов (например, анализы экспрессии генов Applied Biosystems™ TaqMan®) также коммерчески доступны от таких компаний, как ThermoFisher Scientific (Уолтем, Массачусетс) и Nanostring (Geiss et. al., Nature Biotechnology 26: 317-325 (2008)). Подходящие способы определения уровней экспрессии белков известны в данной области техники и включают иммуноанализы (например, вестерн-блоттинг, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммуноанализ (RIA) и иммуногистохимический анализ) или мультиплексные анализы на основе гранул, например, описанные в Djoba Siawaya JF, Roberts T, Babb C, Black G, Golakai HJ, Stanley K, et al. (2008) An Evaluation of Commercial Fluorescent Bead-Based Luminex Cytokine Assays. PLoS ONE 3(7): e2535. Известны протеомный анализ, который представляет собой систематическую идентификацию и количественную оценку белков конкретной биологической системы. Масс-спектрометрия обычно используется для этой цели.

[00289] В иллюстративных аспектах способ включает измерение уровня комплементарной ДНК (кДНК) на основе РНК, кодируемой указанным геном. Вкратце, способ включает экстракцию или выделение РНК из образца (например, из опухолевых

клеток образца) и синтез кДНК на основе РНК, выделенной из образца. Альтернативно или дополнительно в некоторых аспектах измерение уровня экспрессии включает выделение РНК из образца, получение комплементарной ДНК (кДНК) из РНК, амплификацию кДНК и гибридизацию кДНК с микроматрицей экспрессии генов. Соответственно, в некоторых аспектах измерение уровня экспрессии включает выделение РНК из образца и количественное определение РНК с помощью RNA-Seq. В альтернативных или дополнительных аспектах уровень экспрессии определяют с помощью иммуногистохимического анализа. В иллюстративных аспектах измерение уровня экспрессии включает приведение образца в контакт с веществом, связывающим *TP53*, *Rb1*, *BRCA* или *CCNE1*, или их генный продукт, или их комбинацию. В некоторых аспектах связывающее вещество представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах связывающее вещество представляет собой зонд нуклеиновой кислоты, специфичный к *TP53*, *Rb1*, *BRCA* или *CCNE1*, или его транскрипт РНК, или его комплемент.

[00290] После измерения уровня экспрессии *TP53*, *Rb1*, *BRCA* или *CCNE1* или их генного продукта в образце, полученном от субъекта, измеренный уровень экспрессии можно сравнить с эталонным уровнем, нормализованным по гену домашнего хозяйства, математически преобразованному. В иллюстративных случаях измеренный уровень экспрессии *TP53*, *Rb1*, *BRCA* или *CCNE1* или их генного продукта центрируется и масштабируется. Подходящие методы центрирования и масштабирования биологических данных известны в данной области техники. См., например, van den Berg et. al., BMC Genomics 7: 142 (2006).

[00291] Гены *TP53*, *Rb1*, *CCNE1* и *BRCA* дикого типа, а также РНК и белки, кодируемые этими генами, известны в данной области техники. Иллюстративные последовательности каждого из них доступны на веб-сайте Национального центра биотехнологической информации (NCBI) и представлены в списке последовательностей, представленном в данном документе.

ТАБЛИЦА А

Название гена (сокращенно, полностью)	№ ID гена NCBI, HUGO	№ доступа мРНК	SEQ ID NO:	№ доступа белка	SEQ ID NO:
TP53	7157, 11998	NM_000546.6	1	NP_000537.3	2
RB1	5925, 9884	NM_000321.3	3	NP_000312.2	4
CCNE1	898, 1589	NM_001238.4	5	NP_001229.1	6
BRCA1	672, 1100	NM_007294.4	7	NP_009225.1	7
BRCA2	675, 1101	NM_000059.4	9	NP_000050.3	10

[00292] Раковые клетки могут быть идентифицированы как «положительные» или «отрицательные» по (a) инактивированному гену *TP53* и/или (b) по меньшей мере одному из: (i) инактивированного гена *Rb1*, (ii) амплифицированного гена *CCNE1*, увеличения

числа копий гена *CCNE1* или сверхэкспрессии генного продукта *CCNE1*, (iii) инактивированного гена *BRCA* или (iv) их комбинации. В настоящем документе термин «положительный» в контексте образца означает, что инактивированный ген *TP53* и/или (b) по меньшей мере одно из: (i) инактивированного гена *Rb1*, (ii) амплифицированного гена *CCNE1*, увеличения числа копий гена *CCNE1* или сверхэкспрессии генного продукта *CCNE1*, (iii) инактивированного гена *BRCA* или (iv) их комбинации присутствуют в образце. В настоящем документе термин «отрицательный» в контексте образца означает, что инактивированный ген *TP53* и/или (b) по меньшей мере одно из: (i) инактивированного гена *Rb1*, (ii) амплифицированного гена *CCNE1*, увеличения числа копий гена *CCNE1* или сверхэкспрессии генного продукта *CCNE1*, (iii) инактивированного гена *BRCA* или (iv) их комбинации отсутствуют в образце, например, образец не имеет инактивированного гена *TP53* и/или (b) по меньшей мере одно из: (i) инактивированного гена *Rb1*, (ii) амплифицированного гена *CCNE1*, увеличения числа копий гена *CCNE1* или сверхэкспрессии генного продукта *CCNE1*, (iii) инактивированного гена *BRCA* или (iv) их комбинации присутствуют в образце.

#### [00293] СУБЪЕКТЫ

[00294] В иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является млекопитающее, включая, помимо прочего, млекопитающих отряда грызуны, таких как мыши и хомяки, и млекопитающих отряда зайцеобразные, таких как кролики, млекопитающих отряда хищные, включая кошачьих (кошки) и собакообразных (собаки), млекопитающих из отряда парнокопытных, включая крупный рогатый скот (коровы) и свиньи (свиньи), или отряда непарнокопытных, включая лошадиных (лошадей). В некоторых аспектах млекопитающие относятся к отряду приматов, капуциновых или симоидов (обезьян) или отряда человекообразных приматов (человека и обезьян). В некоторых аспектах млекопитающее представляет собой человека. В различных аспектах субъект страдает неопластическим заболеванием, например, любым из описанных в настоящем документе. Термин «пациент», «субъект» или «млекопитающее», используемый в настоящем документе, относится к любому «пациенту», «субъекту» или «млекопитающему», включая человека, коров, лошадей, собак и кошек. В одном варианте осуществления изобретения млекопитающим является человек. В различных аспектах субъектом является взрослый человек. Необязательно субъект предварительно получал лечение по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом.

[00295] В иллюстративных аспектах субъект страдает раком с метастазами, неоперабельной опухолью или их комбинацией. В различных аспектах рак или опухоль проявляют или проявляли устойчивость или пониженную чувствительность к лечению ингибитором CDK4/6. В иллюстративных аспектах субъект страдает раком молочной железы, необязательно просветным раком молочной железы или тройным негативным раком молочной железы (TNBC). В различных аспектах рак молочной железы был (а) гистологически или цитологически подтвержденным метастатическим или локально

рецидивирующим отрицательным по рецептору эстрогена (ER) (например, <1% по данным иммуногистохимии [ИНС]), (b) отрицательным по рецептору прогестерона (PR) (например, <1% ИНС) и (c) отрицательным по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (Her2) (либо отрицательно по флуоресцентной гибридизации in situ [FISH], 0 или 1+ по ИНС, либо отрицательно по ИНС2+ и FISH согласно определению ASCO/CAP). В иллюстративных аспектах у субъекта наблюдается рецидив и/или устойчивость к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии в условиях метастазов или у субъекта наблюдается непереносимость существующей терапии(й), о которой известно, что она обеспечивает клиническую пользу при его состоянии. В иллюстративных случаях субъект ранее подвергался воздействию ингибитора иммунных контрольных точек. В различных случаях рак молочной железы положительный по рецептору гормона или отрицательный по HER2. В различных аспектах рак молочной железы представляет собой распространенный рак молочной железы и/или метастатический рак молочной железы. В различных аспектах субъект имеет HR+/HER2- распространенный или метастатический рак молочной железы, который прогрессировал после приема эндокринной терапии. В некоторых аспектах субъект представляет собой пациентку с распространенным или метастатическим раком молочной железы, положительным по рецептору гормонов (HR+)/HER2-отрицательным (HER2-), ранее проходившую лечение эндокринной терапией и химиотерапией после того, как рак распространился/метастазировал. В различных случаях субъект имеет HR+/HER2-распространенный или метастатический рак молочной железы, который не лечился гормональной терапией до менопаузы у женщин (Аримидекс (химическое название: анастрозол), Аромазин (химическое название: эксеместан) и Фемара (химическое название: летрозол). В различных случаях субъектом является женщина в постменопаузе с HR+/HER2- распространенным или метастатическим раком молочной железы, который распространился после лечения гормональной терапией. В некоторых аспектах субъект представляет собой женщину в пред/перименопаузе или в постменопаузе с HR+, отрицательным по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) на поздней стадии или метастатическим раком молочной железы и получившую эндокринную терапию. Необязательно субъектом является женщина в постменопаузе с HR+, HER2-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившая начальную эндокринную терапию или имеющая прогрессирование заболевания после лечения эндокринной терапией. В различных аспектах субъект страдает раком яичников, необязательно серозным раком яичников высокой степени злокачественности (HGSOC). Необязательно рак яичников является устойчивым к препаратам платины HGSOC. В иллюстративных аспектах субъект страдает первичным раком брюшины и/или раком фаллопиевых труб. В различных аспектах у субъекта имеется гистологически или цитологически подтвержденный диагноз метастатического или неоперабельного HGSOC, при этом устойчивость к платине определяется как прогрессирование во время или в течение 6 месяцев лечения схемой, содержащей препараты платины. В различных аспектах субъект страдает раком яичников и получил

или получает повторную терапию, резистентную к препаратам платины. В различных аспектах субъект страдает серозным раком эндометрия. Необязательно у субъекта имеется гистологически или цитологически подтвержденный диагноз метастатического или рецидивирующего серозного рака эндометрия. В различных случаях у субъекта наблюдается рецидив и/или устойчивость к по меньшей мере одной линии системной терапии в метастатическом/рецидивирующем состоянии или у субъекта наблюдается непереносимость существующей терапии, о которой известно, что она обеспечивает клиническую пользу при его состоянии. В различных случаях у субъекта имеется распространенная или метастатическая солидная опухоль, которая является неоперабельной, рецидивирующей и/или устойчивой к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии или непереносимой. Необязательно распространенная или метастатическая солидная опухоль представляет собой TP53<sup>MUT</sup>.

[00296] В иллюстративных аспектах у субъекта нет ничего из следующего: (a) активные метастазы в головной мозг, (b) первичная опухоль центральной нервной системы (ЦНС), гематологические злокачественные новообразования или лимфома, (c) неконтролируемые плевральные выпоты, перикардальные выпот или асцит; (d) заболевание желудочно-кишечного тракта, вызывающее невозможность приема пероральных препаратов.

#### [00297] ВЫБОР СУБЪЕКТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

[00298] В некоторых вариантах осуществления субъект, которого лечат с помощью соединения А в раскрытых способах, представляет собой человека, который ранее прошел одну или несколько системных терапий рака (например, соединение А является терапией второй или третьей линии). Предыдущим системным лечением рака может быть любая терапия, одобренная регулирующим органом (например, FDA или EMA) в качестве лечения с учетом типа и стадии рака. В некоторых случаях предшествующая системная терапия рака представляет собой терапию рака, которая еще не одобрена регулирующим органом, но проходит клинические испытания. Если субъект ранее проходил системную терапию рака, в некоторых случаях субъект не проходил никакой системной терапии рака в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по меньшей мере шести месяцев до начала терапии, описанной в настоящем документе, с использованием соединения А.

[00299] За субъектом, проходящим терапию, наблюдают на предмет нежелательных явлений (АЕ) в ходе терапии. Связанное с лечением АЕ представляет собой АЕ, связанное с лечащим препаратом. АЕ, возникшее после лечения, представляет собой такое, которое развивается у субъекта во время лечения и которого не было до начала терапии. В некоторых случаях АЕ, возникшие в результате лечения, не связаны или предположительно не связаны с самим лечением. АЕ характеризуются одной из пяти степеней: 1 степень - это легкое АЕ; 2 степень - умеренное АЕ; 3 степень - тяжелое АЕ; 4 степень - угрожающее жизни или инвалидизирующее АЕ; 5 степень - смерть, связанная с

АЕ. В некоторых случаях у субъекта не наблюдается каких-либо АЕ 3 степени, связанных с лечением. В некоторых случаях у субъекта не наблюдается каких-либо АЕ 3 степени. В некоторых случаях у субъекта не наблюдается каких-либо АЕ 4 степени, связанных с лечением. В некоторых случаях у субъекта не наблюдается каких-либо АЕ 4 степени. В различных случаях у субъекта не наблюдается АЕ 3-й или 4-й степени, связанное с лечением, после введения соединения А в течение по меньшей мере одного месяца или по меньшей мере трех месяцев.

[00300] В различных случаях субъект, которого лечат соединением А способами, раскрытыми в настоящем документе, не проявляет какой-либо дозолимитирующей токсичности (DLT) при вводимой дозе. DLT представляет собой любой АЕ, отвечающее критериям, перечисленным ниже, возникающее во время первого цикла лечения соединением А (с 1 по 21 день), когда нельзя исключить связь с лекарственным средством. Классификация АЕ основана на руководящих принципах CTCАЕ версии 5.0. АЕ при оценке DLT: гематологическая токсичность: фебрильная нейтропения; нейтропеническая инфекция; нейтропения 4 степени; тромбоцитопения  $\geq 3$  степени в течение  $> 7$  дней; тромбоцитопения 3 степени с кровотечением  $\geq 2$  степени; тромбоцитопения 4 степени; анемия 4 степени, негематологическая токсичность степень  $\geq 4$ , рвота или диарея; диарея 3 степени или рвота 3 степени, продолжающаяся более 3 дней, несмотря на оптимальную медицинскую поддержку; тошнота  $\geq 3$  степени в течение 3 дней и более, несмотря на оптимальную медицинскую поддержку; любая другая степень  $\geq 3$  АЕ.

[00301] В различных случаях субъект раскрытых способов демонстрирует ответ на терапию. В некоторых случаях у субъекта наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) вследствие введения соединения А. В некоторых случаях у субъекта наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR) вследствие введения соединения А. Реакция субъекта оценивается по следующим критериям: определяется RECIST 1.1, например, как обсуждалось в Eisenhauer et al., *Eur J Cancer*, 45:228-247 (2009). Полный ответ (CR) представляет собой исчезновение всех целевых поражений и уменьшение любых патологических лимфатических узлов по короткой оси до менее 10 мм. Частичный ответ (PR) представляет собой уменьшение суммы диаметров целевых поражений как минимум на 30%, принимая за основу базовую сумму диаметров. Прогрессирующее заболевание представляет собой увеличение суммы диаметров целевых поражений как минимум на 20%, принимая за основу наименьшую сумму в исследовании (включая исходную сумму, если она является наименьшей в исследовании), и должно наблюдаться абсолютное увеличение при не менее 5 мм в дополнение к относительному увеличению на 20%. Стабильное заболевание не является ни достаточным сокращением, чтобы претендовать на PR, ни достаточным увеличением, чтобы претендовать на PD. Контролируемое болезненное состояние - это когда у пациента может чередоваться проявление стабильного заболевания и частичного ответа. Размер опухоли можно определить с помощью рентгенологического сканирования.

## [00302] ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00303] Кроме того, в настоящем документе предусмотрены любые аморфные или кристаллические формы любого из соли, гидрата, сольвата или сокристалл соединения А, выбранные из хлористоводородной соли (соединение А в виде HCl), мезилатной соли (соединение А в виде MsA), тозилатной соли (соединение А в виде TsA), сульфатной соли (соединение А в виде сульфата), переменного гидрата (соединение А в виде переменного гидрата), сольвата тетрагидрофурана (соединение А в виде ТГФ), сольвата этанола (соединение А в виде этанола), сольвата 1-пропанола (соединение А в виде 1-пропанола), сольвата изопропилового спирта (соединение А в виде IPA), сольвата метанола (соединение А в виде метанола), сольвата изопропилацетата (соединение А в виде IPAc), сольвата ацетона (соединение А в виде ацетона), сольвата циклопентил-метилового простого эфира (соединение А в виде CPME), сольвата диоксана (соединение А в виде диоксана), сольвата этилацетата (соединение А в виде EtOAc), сольвата ацетонитрила (соединение А в виде MeCN), сольвата метил-трет-бутилового простого эфира (соединение А в виде MTBE), сольвата толуола (соединение А в виде толуола), додецилсульфата (соединение А в виде додецилсульфата), сольватгидрата диметилформамида (DMF) (соединение А в виде гидрата DMF), сольвата диметилацетамида (DMAC) (соединение А в виде DMAC), монобезилатгидрата (соединение А в виде безилатгидрата), сокристалла кофеина (соединение А в виде кофеина), сокристалла лимонной кислоты (соединение А в виде лимонной кислоты), сокристалла сахарина (соединение А в виде сахарина), сокристалла L-винной кислоты (соединение А в виде L-винной кислоты) или сокристалла мочевины (соединение А в виде мочевины), как охарактеризовано любым из XRPD, ДСК, ТГА, поглощения влаги (DVS) на фигурах и примерах в данном документе; и фармацевтические композиции, содержащие любое из соли, сольвата или сокристалла соединения А, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00304] В различных вариантах осуществления органический растворитель может быть выбран из группы, состоящей из эфирного растворителя, неполярного растворителя и любой их комбинации. В некоторых случаях органический растворитель может представлять собой эфирный растворитель. Подходящие эфирные растворители могут включать, например, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (MeTHF), циклопентилметилловый эфир, *трет*-бутилметилловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, бис(2-метоксиэтиловый) эфир, метиловый эфир пропиленгликоля и любую их комбинацию. В вариантах осуществления эфирным растворителем может быть ТГФ или 2-метилтетрагидрофуран. В некоторых случаях органический растворитель может представлять собой неполярный растворитель. Подходящие неполярные растворители могут включать, например, гексан, пентан, толуол, бензол, гептан, ксилол и любую их комбинацию. В вариантах осуществления неполярный растворитель может представлять собой толуол, гексан, гептан или любую их комбинацию. В вариантах осуществления органический растворитель может быть выбран

из группы, состоящей из ТГФ, 2-метилтетрагидрофурана, циклопентилметилового эфира, *трет*-бутилметилового эфира, 1,2-диметоксиэтана, толуола, гексана, гептана, 1,4-диоксана и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ТГФ.

[00305] Следует понимать, что, хотя изобретение рассматривается вместе с его подробным описанием, предшествующее описание предназначено для иллюстрации, а не ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема следующей формулы изобретения. Например, как показано в примерах 1-45.

### **ПРИМЕРЫ**

[00306] Следующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

#### **Материалы и способы**

[00307] Коммерчески доступные реагенты используют без дополнительной очистки, если не указано иное. Раствор 1,0 М MeI в ТГФ готовят по весу. Химическое оборудование периодического и проточного действия (реакторы, трубки, насосы, соединения и фитинги) поставляется из коммерческих источников.

[00308] Синтез исходного материала (соединения А) для следующих методов синтеза описан в непредварительной заявке на патент США № 16/724119, поданной 20 декабря 2019 г. и опубликованной 30 июля 2020 г. под номером U.S. 2020-0239441. Исходные материалы, промежуточные соединения и конечные продукты реакций могут быть выделены и очищены, если желательно, с использованием обычных методов, включая, помимо прочего, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и тому подобное. Такие материалы можно охарактеризовать с помощью обычных средств, включая физические константы и спектральные данные.

[00309] Если не указано иное, описанные в данном документе реакции протекают при атмосферном давлении и температуре в диапазоне от около  $-78^{\circ}\text{C}$  до около  $150^{\circ}\text{C}$ , или от около  $0^{\circ}\text{C}$  до около  $50^{\circ}\text{C}$ , или от около  $15^{\circ}\text{C}$  до около  $25^{\circ}\text{C}$ .

[00310] Дифрактометр PANalytical X'Pert PRO MPD - геометрия пропускания

[00311] Если не указано иное, дифрактограммы были получены с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего луча с Cu-излучением, создаваемого длинным и тонкофокусным источником Optix. Для фокусировки рентгеновских лучей Cu K $\alpha$  через образец на детектор использовалось многослойное зеркало с эллиптической градуировкой. Перед анализом образец кремния (NIST SRM 640f) был проанализирован для проверки положения пика Si 111. Экземпляр образца был помещен между пленками толщиной 3 мкм и проанализирован по геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, использовались ограничитель луча и короткое противорассеивающее расширение. Щели Соллера для падающего и отраженного лучей использовались для минимизации расширения из-за осевой расходимости. Дифрактограммы собирали с помощью сканирующего позиционно-

чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от экземпляра, и программного обеспечения Data Collector версии 5.5 (за исключением материалов в поступлении, где использовалось программное обеспечение Data Collector версии 2.2b). Параметры сбора данных для каждой дифрактограммы отображаются над изображением в разделе «Данные» этого отчета.

[00312] Дифрактометр PANalytical X'Pert PRO MPD - геометрия отражения

[00313] Если не указано иное, дифрактограммы были собраны с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего луча  $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, полученного с использованием длинного, тонкофокусного источника и никелевого фильтра. Дифрактометр был сконфигурирован с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Данные собирали и анализировали с использованием программного обеспечения Data Collector версии 2.2b. Перед анализом был проанализирован образец кремния (NIST SRM 640f), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Экземпляр образца упаковывался в медную никелированную лунку. Противорассеивающие щели (SS) использовались для минимизации фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и отраженного лучей использовались для минимизации расширения из-за осевой расходимости. Дифрактограммы были собраны с использованием сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector версии 2.2b. Параметры сбора данных для каждой дифрактограммы отображаются над изображением в разделе «Данные» этого отчета, включая расходящую щель (DS) и щель противорассеяния падающего луча (SS)

[00314] Данные порошковой рентгеновской дифракции получали (XRPD) на рентгеновской дифракционной системе PANalytical X'Pert PRO с детектором RTMS. Образцы сканировали при температуре окружающей среды в непрерывном режиме от 5 до 45° ( $2\theta$ ) с размером шага 0,0334° при времени на шаг 50 с при 45 кВ и токе 40 мА  $\text{CuK}\alpha$ -излучением (1,541874 Å).

[00315] Индексирование XRPD проводилось с использованием фирменного программного обеспечения SSCI, TRIADS™ защищен патентом США № 8576985.

[00316] Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Регулировка тау-лаг осуществляется с помощью индия, олова и цинка. Температуру и энтальпию регулируют октаном, фенилсалицилатом, индием, оловом и цинком. Затем регулировку проверяют с помощью октана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметично закрывающуюся алюминиевую чашку ДСК и точно записывали вес. Крышку чаши протыкали инструментом и затем вставляли в ячейку ДСК для анализа. Взвешенную алюминиевую чашу, выполненную в виде чаши для образца, помещали на контрольной стороне ячейки.

[00317] В качестве альтернативы анализ дифференциальной сканирующей

калориметрии (ДСК) также проводился на калориметре TA Instruments Q и Discovery Series со скоростью 10°C/мин от 25°C до 250°C и до 350°C в алюминиевой чаше в атмосфере сухого азота при концентрации 50 мл/мин.

[00318] Термогравиметрический анализ (ТГА) и комбинированный анализ ТГА/ДСК проводили с использованием анализатора ТГА/DSC3+ Mettler-Toledo. Регулировку температуры и энтальпии выполняли с использованием индия, олова и цинка, а затем проверяли с помощью индия. Баланс проверяли с помощью оксалата кальция. Образец помещали в открытую алюминиевую чашу. Чашу герметично закрывали, прокалывали крышку и вставляли в печь TG. Взвешенную алюминиевую чашу, выполненную в виде чаши для образца, помещали на эталонную платформу. Печь нагревали в атмосфере азота.

[00319] Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили на анализаторах TA Instruments Q и Discovery Series со скоростью 10°C/мин при температуре окружающей среды от 250°C до 350°C в платиновой чаше в атмосфере сухого азота со скоростью 25 мл/мин.

[00320] Данные о поглощении влаги собирали с помощью симметричного анализатора поглощения пара VTI SGA 100. Размер образца примерно от 5 до 10 мг использовали в платиновой чаше. Гигроскопичность оценивали от 5% относительной влажности до 95% относительной влажности с шагом 5% относительной влажности. Были собраны данные для циклов адсорбции и десорбции. Критерии равновесия были установлены на уровне изменения веса 0,001% за 10 минут с максимальным временем установления равновесия 180 минут.

[00321] Спектры ЯМР протонов раствора были получены Spectral Data Services of Champaign (SSCI), IL при 25°C с помощью спектрометра Varian UNITY/NOVA-400. Образцы растворяли в ДМСО-*d*6. В некоторых случаях спектры ЯМР раствора также были сняты в SSCI на спектрометре Agilent DD2-400 с использованием дейтерированного ДМСО или метанола.

[00322] Данные SS ЯМР  $^{19}\text{F}$  собирали на спектрометре Bruker DSX, работающем на частоте 600 МГц ( $^1\text{H}$ ). Для всех экспериментов использовался вращающийся зонд H/F/X диаметром 4 мм, работающий с частотой вращения 14 кГц. Программа HPDEC использовалась с задержкой повторного цикла 10 с и относилась к Teflon. Использовались импульс  $^1\text{H}$  90° длительностью 2,5 мкс и импульс  $^{19}\text{F}$  90° длительностью 5 мкс. Развязку осуществляли с использованием последовательности *spinal64*. Для усреднения сигнала было зарегистрировано 256 переходных процессов. Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения Topspin 3.0.

### **Пример 1. Кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1.**

[00323] Кристаллизация соединения А в виде HCl формы 1 может быть достигнута в нескольких системах растворителей после протонирования *in situ* соединения А хлористоводородной кислотой. Первоначально соединение А в виде HCl формы 1 получали путем суспендирования одного эквивалента HCl в смеси ацетонитрил/вода 90/10

в условиях окружающей среды. В дальнейшем был использован безводный процесс обработки соединения А в системе ацетонитрил/1,4-диоксан хлористоводородной кислотой при повышенной температуре (табл. 1, запись № 1). Разработаны альтернативные процессы реактивной кристаллизации с использованием различных источников хлористоводородной кислоты в средах NMP/EtOH, THF/вода и ацетон/вода (табл. 1, записи № 2-5). В качестве окончательной системы кристаллизации был выбран ацетон/вода из-за стабильно высокой чистоты лекарственного вещества и контроля над количеством остаточного растворителя в соответствии с пределами рекомендаций ICH. Результаты характеристики этих партий были обобщены в таблице 1.

[00324] Таблица 1. Различные процессы кристаллизации для получения соединения А в виде HCl формы 1

№	Масшт аб	Растворите ль(-и)	Источник HCl	Экв. HCl	Выход (%)	Чистота ВЭЖХ	Остаточный растворитель	Содержани е хлоридов
1.	2,5 г	MeCN/ 1,4-диоксан	4 М HCl в 1,4-диоксане	1,0	95	97,98 LCAP	6136 ppm MeCN	5,5
2.	5 г	ТГФ/вода	0,5 М HCl (водн.)	1,5	82	98,85 LCAP	3649 ppm THF	5,7
3.	5 г	NMP/EtOH	1,25 М HCl в EtOH	1,5	84	99,07 LCAP	15112 ppm NMP 1205 ppm EtOH	5,7
4.	0,5 г	Ацетон/ вода	1,5 М HCl (водн.)	2,0	89	98,97 LCAP	4830 ppm ацетон	N/A
5.	1 кг	Ацетон/ вода	1,5 М HCl (водн.)	2,0	78	98,99 LCAP	1346 ppm ацетон	5,9

[00325] Соединение А растворяли в 30 об. ацетона с последующей полирующей фильтрацией и добавлением 5 об. воды и 2,0 экв. хлористоводородной кислоты (2,5 объема 1,5 н. водного раствора HCl) при температуре окружающей среды. Конечная композиция растворителя для кристаллизации и выдержки суспензии представляет собой смесь ацетон/вода в соотношении 80/20 (по объему), которая обеспечивает подходящую растворимость как для соединения А (т.е. около 18 мг/мл), так и для соединения А в виде HCl формы 1 (т.е. около 8 мг/мл) для достижения роста кристаллов и отделения примесей. Процесс был незатравленным, и рост кристаллов происходит во время добавления хлористоводородной кислоты к раствору соединения А. Конечную суспензию выдерживали при температуре окружающей среды в течение 10 часов, затем охлаждали до 10°C перед мокрым измельчением. Выделение размолотого материала происходило при 10°C с последующей промывкой осадка на фильтре 8 объемами ацетона. Материал сушили при 40°C в вакууме. Эксперименты по мокрому измельчению как в ТГФ/воде, так

и в ацетоне/воде показали уменьшение размера частиц до заданного целевого диапазона, как показано в таблице 2, а чистота формы составила  $\geq 95\%$  по данным XRPD, ЯМР в твердом состоянии и ДСК.

[00326] Таблица 2. Сравнение размеров неразмолотых и размолотых частиц соединения А в виде HCl, полученных из суспензий ТГФ/вода и ацетон/вода.

Растворитель (-и)	ТГФ/вода		Ацетон/вода	
	До измельчения	После измельчения	До измельчения	После измельчения
D[4,3], мкм	54,2	28,1	50,6	26,9
D10, мкм	13,7	6,7	8,9	4,5
D50, мкм	47,6	26,2	41,7	24,6
D90, мкм	106,0	52,5	106,0	53,3
Охват	1,9	1,8	2,3	2,0

[00327] Рентгеновская порошковая дифракция: Данные порошковой рентгеновской дифракции получали на рентгеновской дифракционной системе PANalytical X'Pert PRO с детектором RTMS. Образцы сканировали в непрерывном режиме от  $5^\circ$  до  $45^\circ$  ( $2\theta$ ) с размером шага  $0,0334^\circ$  при 45 кВ и 40 мА с излучением  $\text{CuK}\alpha$  (1,54 Å). Траектория падающего луча была оборудована щелью Соллера 0,02 рад, маской диаметром 15 мм, фиксированной противорассеивающей щелью  $4^\circ$  и программируемой расходящейся щелью. Отраженный луч был оснащен щелью Соллера 0,02 рад, программируемой противорассеивающей щелью и никелевым фильтром 0,02 мм. Образцы получали на низкофоновом держателе образцов и помещали на вращающуюся платформу со временем вращения 2 с. Для исследований при переменной температуре образцы получали на плоском держателе образцов и помещали на столик для контроля температуры ТТК-450. Для исследований переменной влажности использовался модульный генератор влажности (ProUmid) для контроля атмосферы в камере для отбора проб влажности ТНС. Дифрактограмма материала кристаллического соединения А в виде HCl формы 1 показана на фиг. 1 и пики XRPD перечислены в таблице 3.

[00328] Таблица 3. Данные дифрактограммы кристаллического соединения А в виде HCl формы 1

Пол. [ $2\theta$ ]	FWHM [ $2\theta$ ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Высота [имп]	Отн. инт. [%]
7,46	0,12	11,85	4968,86	98,51
9,92	0,05	8,92	392,44	7,78
10,93	0,15	8,10	999,90	19,82
12,22	0,10	7,24	215,45	4,27

12,80	0,22	6,92	2194,48	43,51
13,65	0,17	6,49	156,86	3,11
14,45	0,13	6,13	1141,27	22,63
15,08	0,12	5,87	608,16	12,06
15,65	0,12	5,66	1160,06	23,00
15,91	0,13	5,57	1267,80	25,14
16,38	0,12	5,41	906,12	17,96
16,86	0,13	5,26	4628,60	91,77
17,60	0,13	5,04	694,56	13,77
18,22	0,17	4,87	3169,70	62,84
18,61	0,13	4,77	878,26	17,41
19,37	0,10	4,58	432,63	8,58
19,77	0,12	4,49	1876,76	37,21
20,19	0,15	4,40	5043,90	100,00
20,61	0,08	4,31	1142,70	22,66
20,93	0,10	4,24	357,31	7,08
21,15	0,10	4,20	195,64	3,88
21,63	0,15	4,11	1043,33	20,69
22,65	0,12	3,93	2116,42	41,96
23,15	0,08	3,84	876,92	17,39
23,55	0,15	3,78	4553,07	90,27
24,11	0,10	3,69	733,98	14,55
24,77	0,13	3,59	3403,62	67,48
25,94	0,14	3,43	1409,32	27,94
26,05	0,12	3,42	1700,20	33,71
26,25	0,08	3,39	608,23	12,06
26,76	0,10	3,33	1195,89	23,71
27,40	0,13	3,26	136,88	2,71
27,88	0,10	3,20	164,48	3,26
28,39	0,10	3,14	618,61	12,26
28,72	0,10	3,11	307,94	6,11
29,29	0,10	3,05	720,00	14,27
29,77	0,12	3,00	427,49	8,48
30,12	0,20	2,97	320,39	6,35

31,02	0,17	2,88	501,91	9,95
31,46	0,17	2,84	301,61	5,98
32,00	0,13	2,80	319,71	6,34
32,84	0,10	2,73	585,65	11,61
33,09	0,08	2,71	505,83	10,03
33,94	0,10	2,64	832,84	16,51
34,39	0,13	2,61	255,97	5,07
35,05	0,27	2,56	139,37	2,76
36,08	0,12	2,49	307,30	6,09
36,95	0,23	2,43	567,46	11,25
37,35	0,20	2,41	318,94	6,32
37,98	0,20	2,37	39,69	0,79
38,67	0,17	2,33	252,64	5,01
39,30	0,10	2,29	353,28	7,00
40,76	0,12	2,21	443,34	8,79
41,52	0,20	2,17	230,44	4,57
41,97	0,17	2,15	176,56	3,50
43,31	0,17	2,09	161,12	3,19
44,03	0,16	2,06	141,80	2,81

[00329] Таблица 4. Данные  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии кристаллического соединения А в виде HCl формы 1

Пик	$\nu(\text{F1})$ [ppm]
1	-91
2	-103

[00330] Термический анализ. Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили на калориметре TA Instruments Q1000/2000 в алюминиевой чаше Tzero в атмосфере сухого азота со скоростью 50 мл/мин. Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили на анализаторе TA Instruments Q500 в платиновой чаше в атмосфере сухого азота со скоростью 60 мл/мин. ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде HCl формы 1 показаны на фиг. 2. Типичные ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде HCl формы 1 показали начало плавления при 271,5°C и потерю массы около 4% перед плавлением и разложением.

[00331] Динамическая сорбция паров (DVS). Данные по поглощению влаги собирали с использованием прибора Surface Measurement Systems DVSAvantage. Критерии равновесия были установлены на уровне изменения веса  $\pm 0,001\%$  за 10 минут с максимальным временем равновесия 360 минут. Профиль поглощения влаги

кристаллического соединения А в виде HCl формы 1 показана на фиг. 3. Типичный DVS кристаллического соединения А в виде HCl формы 1 показал набор массы менее около 0,5% при 95% RH.

Данные по монокристаллу. Отдельные кристаллы кристаллического соединения А в виде HCl формы 1 выращивали из DMF, DMAС или NMP с избытком HCl при комнатной температуре. Отдельные бесцветные игольчатые кристаллы соединения А в виде HCl формы 1 использовали для определения монокристаллической структуры. Образцом, выбранным для сбора данных, была игла приблизительно размерами 0,29 x 0,08 x 0,06 мм<sup>3</sup>. Кристалл закрепляли на нейлоновой петле с паратоновым маслом на дифрактометре Bruker APEX-II CCD. Во время сбора данных кристалл поддерживался при постоянной температуре  $T=173(2)$  К. Структура была решена с помощью ShelXT (Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8), программы решения структуры с использованием метода решения Intrinsic Phasing и с использованием Olex2 (Dolomanov et al., 2009) в качестве графического интерфейса. Модель была доработана версией ShelXL 2018/3 (Sheldrick, Acta Cryst. A64 2008, 112-122) с использованием минимизации методом наименьших квадратов. В таблице 5 приведены сводные кристаллографические данные кристаллического соединения А в виде HCl формы 1. Молекулярная структура кристаллического соединения А в виде HCl формы 1, как обнаружено при определении рентгеновской кристаллической структуры, показана на фиг. 5.

[00332] Таблица 5. Сводные рентгеновские монокристаллографические данные кристаллического соединения А в виде HCl формы 1.

Длина волны	1,5418 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> /n
Элементарная ячейка	a=8,9026 Å
	b=13,8562 Å
	c=23,5472 Å
	$\alpha=90^\circ$
	$\beta=94,987^\circ$
	$\gamma=90^\circ$
Объем	2893,7 Å <sup>3</sup>
Z	4
Плотность (рассчитанная)	1,380 Mg/м <sup>3</sup>
Абсолютный параметр структуры	NA*

\*центросимметричный

[00333] **Пример 2. Кристаллическое соединение А в виде HCl формы 2.**

[00334] Кристаллическое соединение А в виде HCl формы 2 получали в условиях высокопроизводительного суспендирования с использованием одного эквивалента HCl в

растворителе ацетон/вода 90/10. Эта метастабильная форма имеет низкую точку плавления и не поддается масштабированию или воспроизведению.

[00335] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма материала кристаллического соединения А в виде HCl формы 2 показана на фиг. 7.

[00336] Термический анализ. ДСК кристаллического соединения А в виде HCl формы 2 показана на фиг. 8. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде HCl формы 2 указывала на точку начала плавления 113,2°C.

**[00337] Пример 3. Аморфное соединение А в виде HCl.**

[00338] Аморфное соединение А в виде HCl было выделено методом роторного испарения в метаноле и показало рентгеноаморфное соединение с широким пиком(-ами). Температура стеклования ( $T_g$ ) составила 124°C, как показал модулированный ДСК-анализ (MDSC) (на фиг.9). Соединение превращали в кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1 при нагревании от 165°C до 180°C. Соединение превращали в кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1 и соединение А в виде гидрата формы 2 при нагрузке водой.

**[00339] Пример 4. Кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1.**

[00340] Кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1 получали путем суспендирования одного молярного эквивалента метансульфоновой кислоты и соединения А в ацетонитриле в условиях окружающей среды. Граммовый уровень получали в большем масштабе путем растворения 3 г соединения А в этилацетате (30 мл) при 60°C в контролируемом лабораторном реакторе Mettler Toledo EasyMax с верхнеприводной мешалкой. Добавляли один молярный эквивалент метансульфоновой кислоты (350 мкл) и наблюдали осаждение. Взвесь выдерживали при 60°C в течение 8 часов, а затем охлаждали до 20°C со скоростью 0,1°C/мин. Твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией после выдерживания при 20°C в течение ночи. Влажный осадок промывали этилацетатом (15 мл). Анализ XRPD показал, что влажный осадок представлял собой соединение А в виде MsA формы 1. Затем влажный осадок сушили в вакууме при температуре окружающей среды в течение 4 дней и охарактеризовали. Выход составляет 89%.

[00341] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма материала кристаллического соединения А в виде MsA формы 1 показана на фиг. 10 и пики XRPD перечислены в таблице 6.

[00342] Таблица 6. Данные XRPD кристаллического соединения А в виде MsA формы 1:

Пол. [°2 $\theta$ ]	FWHM [°2 $\theta$ ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Высота [имп]	Отн. инт. [%]
5,7617	0,1171	15,33923	3563,27	31,19
6,9624	0,1506	12,69635	7042,91	61,65
10,3789	0,1506	8,5234	1384,44	12,12

11,4149	0,1004	7,75206	1349,12	11,81
11,757	0,1004	7,52727	2469,54	21,62
12,6462	0,1171	6,99991	4221,79	36,96
13,2625	0,184	6,676	1562,02	13,67
13,5157	0,184	6,55151	2979,83	26,09
13,9748	0,1506	6,33726	1876,93	16,43
15,2984	0,2509	5,79185	4150,19	36,33
15,7192	0,1171	5,63773	6578,37	57,59
16,0526	0,1338	5,52139	3477,55	30,44
16,5226	0,1338	5,36536	11423,3	100
17,3718	0,1673	5,10495	6589,9	57,69
18,0232	0,1673	4,92188	3151,82	27,59
18,4749	0,1506	4,80257	4712,45	41,25
19,0636	0,1338	4,65555	986,66	8,64
20,0335	0,184	4,43231	6106,14	53,45
20,5715	0,1171	4,31758	3925,51	34,36
20,9518	0,2007	4,24007	5418,76	47,44
22,0197	0,1338	4,03679	1294,16	11,33
22,5862	0,1004	3,9368	1497,18	13,11
22,9684	0,1338	3,87216	1723,17	15,08
23,1804	0,2007	3,83722	2033,44	17,8
23,9206	0,184	3,72013	7336,95	64,23
25,1798	0,2007	3,53687	2531,92	22,16
25,9079	0,2007	3,43911	1506,44	13,19
26,783	0,368	3,32869	1541,01	13,49
28,0224	0,1673	3,18422	1898,47	16,62
28,5556	0,1338	3,12597	899,77	7,88
29,4476	0,2676	3,03328	499,68	4,37
30,4832	0,368	2,93255	1823,75	15,97
31,9437	0,2007	2,80173	433,97	3,8
32,4773	0,1338	2,7569	977,85	8,56
32,8882	0,2007	2,72339	757,89	6,63
33,4218	0,1338	2,68112	398,32	3,49
34,7631	0,4015	2,58069	207,81	1,82

36,3258	0,5353	2,47317	143,17	1,25
37,1502	0,2007	2,42017	108,9	0,95
38,7259	0,3346	2,32525	207,39	1,82

[00343] Индексирующий раствор кристаллического соединения А в виде MsA формы 1. Индексирование XRPD - это метод, который можно использовать для извлечения информации и способствования в интерпретации дифрактограмм. Индексирование XRPD - это процесс определения размера, формы и симметрии кристаллографической элементарной ячейки кристаллического компонента, ответственного за набор пиков на дифрактограмме. Кристаллическое соединение А в виде MsA формы 1 собирали Cu-K $\alpha$  излучением, и результаты индексирования сведены в таблицу 7 ниже.

[00344] Таблица 7. Результаты индексирования данных XRPD кристаллического соединения А в виде MsA формы 1.

Тип кристаллической решетки Бравэ	Элементарная моноклинная
a [Å]	16,157
b [Å]	7,860
c [Å]	26,462
$\alpha$ [град]	90
$\beta$ [град]	106,71
$\gamma$ [град]	90
Объем [Å <sup>3</sup> /ячейка]	3218,6
Содержание хиральных веществ?	Не указано
Обозначение прекращения	P 1 2 <sub>1</sub> /n 1
Пространственная группа(-ы)	P2 <sub>1</sub> /n (14)

[00345] Термический анализ. ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде MsA формы 1 показаны на фиг. 11. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде MsA формы 1 указывала точку начала плавления 250°C. ТГА кристаллического соединения А в виде MsA формы 1 показывал потерю массы 0,2% перед разложением.

[00346] Анализ гигроскопичности. Гигроскопический профиль кристаллического соединения А в виде MsA формы 1 показан на фиг. 12. Типичный DVS кристаллического соединения А в виде MsA формы 1 показал набор массы около 1,2% при 95% RH.

**[00347] Пример 5. Кристаллическое соединение А в виде MsA формы 2.**

[00348] Кристаллическое соединение А в виде MsA формы 2 получали путем суспендирования одного эквивалента MSA и соединения А в растворителе 90/10 ТГФ/вода по объему в условиях окружающей среды.

[00349] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма материала кристаллического соединения А в виде MsA формы 2 показана на фиг. 14.

[00350] Термический анализ. ДСК кристаллического соединения А в виде MsA формы 2 показана на фиг. 15. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде MsA формы 2 указывала точку начала плавления 38,0°C и эндотермические события 177,1°C. ТГА кристаллического соединения А в виде MsA формы 2 показывал потерю массы около 0,3% перед разложением (см. фиг. 16).

**[00351] Пример 6. Кристаллическое соединение А в виде TsA формы 1 и формы 5.**

[00352] Кристаллическое соединение А в виде TsA формы 1 получали путем суспендирования одного молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и соединения А в ацетонитриле в условиях окружающей среды.

[00353] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма материала кристаллического соединения А в виде TsA формы 1 показана на фиг. 17.

[00354] Рентгеновская дифракция с переменной температурой (VTXRD) кристаллического соединения А в виде TsA формы 1 показала рекристаллизацию при температуре  $\geq 180^\circ\text{C}$ , и новая кристаллическая форма была отнесена к кристаллическому соединению А в виде TsA формы 5. Дифрактограмма VTXRD показана на фиг. 18.

[00355] Термичный анализ: Термограммы ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде TsA формы 1 показаны на фиг. 19. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде TsA формы 1 указывала точки начала 193,9°C и эндотермические события 258,4°C. ТГА кристаллического соединения А в виде TsA формы 1 показывал потерю массы около 0,07% перед разложением.

**[00356] Пример 7. Кристаллическое соединение А в виде TsA формы 3.**

[00357] Кристаллическое соединение А в виде TsA формы 3 получали путем суспендирования одного молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и соединения А в смеси EtOH/вода (90/10 по объему) в условиях окружающей среды.

[00358] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде TsA формы 3 показана на фиг. 22.

[00359] Термичный анализ: Термограммы ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде TsA формы 3 показаны на фиг. 23. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде TsA формы 3 указывала точки начала 161,0°C и эндотермические события 248,9°C. ТГА кристаллического соединения А в виде TsA формы 3 показывал потерю массы около 0,48% перед разложением.

**[00360] Пример 8. Кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4.**

[00361] Кристаллическое соединение А в виде TsA формы 4 получали путем суспендирования одного молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты и соединения А в EtOH в условиях окружающей среды. Альтернативно соединение также было получено путем вакуумной сушки соединения А в виде TsA формы 1 при температуре от 95°C до 103°C в течение 1 дня, а затем от 107°C до 109°C в течение 3 дней; или при температуре от 150°C до 170°C в течение 1 дня.

[00362] Масштабное увеличение соединения А в виде соли TsA формы 4 получали

путем десольватации соединения А в виде сольвата изопропанола соли TSA формы 1. Процедура включала перемешивание 3,5 г соединения А и 1 молярного эквивалента *n*-толуолсульфоновой кислоты (1,08 г) в изопропаноле (60 мл) при 60°C в управляемом лабораторном реакторе Mettler Toledo EasyMax с верхнеприводной мешалкой. Взвесь перемешивали в течение 1 дня при 60°C, а затем охлаждали до 20°C со скоростью 0,1°C/мин. Твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией и дважды промывали изопропанолом (10 мл). Анализ XRPD показал, что материал состоит из смеси тозилатной соли формы 1 и сольвата изопропанола в незначительной свободной форме. Чтобы попытаться завершить реакцию, твердые вещества повторно суспендировали в изопропаноле (30 мл) с примерно 0,15 молярными эквивалентами *n*-толуолсульфоновой кислоты (0,21 г) при температуре окружающей среды в течение 4 дней. Твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией и дважды промывали изопропанолом (10 мл). Анализ XRPD показал, что твердые вещества состояли из тозилатной соли формы 1 и все еще содержали следовые количества сольвата изопропанола в свободной форме. Твердые вещества снова повторно суспендировали с 0,25 молярными эквивалентами *n*-толуолсульфоновой кислоты (0,34 г) в изопропаноле (50 мл) при 60°C. Твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией после перемешивания в течение 1 дня. Влажный осадок промывали изопропанолом (15 мл) и анализировали с помощью XRPD. Дифрактограмма соответствовала соединению А в виде соли TsA формы 1 и второстепенному соединению А в виде соли TsA формы 4. Вакуумная сушка материала при 145°C привела к полному превращению в соединение А в виде соли TsA формы 4 по данным XRPD. Дифрактограмма материала кристаллического соединения А в виде TsA формы 4 показана на фиг. 24а и пики XRPD перечислены в таблице 7.

[00363] Таблица 7. Данные XRPD кристаллического соединения А в виде TsA формы 4

Пол. [°2θ]	FWHM [°2θ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Высота [имп]	Отн. инт. [%]
6,202	0,0836	14,25126	11841,62	100
8,3596	0,0669	10,57727	862,73	7,29
10,485	0,1171	8,4374	1865,49	15,75
11,1414	0,0836	7,94174	551,39	4,66
12,1296	0,0669	7,29686	779,83	6,59
12,4404	0,0836	7,11527	1853,58	15,65
12,9743	0,0669	6,82362	774,13	6,54
13,129	0,0669	6,74358	977,91	8,26
14,2446	0,1004	6,21785	3903,03	32,96
14,6709	0,0836	6,03811	9322,96	78,73
14,8356	0,0502	5,97147	2122,89	17,93

15,5616	0,1004	5,69447	1034,9	8,74
16,4028	0,1004	5,40427	1127,73	9,52
16,7652	0,0836	5,28828	347,28	2,93
17,0513	0,0669	5,20018	378,6	3,2
17,6527	0,1004	5,02433	3101,72	26,19
18,331	0,1004	4,83993	1556,97	13,15
18,6311	0,1171	4,76264	2952,46	24,93
19,0787	0,1004	4,65191	4994,87	42,18
20,1393	0,1171	4,40924	1475,66	12,46
20,8195	0,1338	4,2667	1419,22	11,98
21,47	0,1004	4,13888	3668,99	30,98
21,8269	0,0836	4,07201	644,54	5,44
22,3718	0,1506	3,97404	2361,38	19,94
23,0541	0,0669	3,85796	516,62	4,36
23,4894	0,1338	3,78744	4553,16	38,45
24,1138	0,1673	3,69076	1930,58	16,3
24,3771	0,1171	3,65149	717,86	6,06
25,1314	0,0836	3,54357	990,68	8,37
25,2663	0,0836	3,52496	1313,91	11,1
25,4626	0,1004	3,49823	879,29	7,43
26,1153	0,1171	3,41226	751,94	6,35
26,5717	0,0836	3,35468	434,08	3,67
26,9761	0,0836	3,3053	711,31	6,01
28,6593	0,0836	3,11489	1044,32	8,82
29,0205	0,1506	3,07694	1315,89	11,11
29,5827	0,1004	3,01973	526,68	4,45
29,932	0,2007	2,98528	624,8	5,28
30,3779	0,2007	2,94247	321,63	2,72
30,7184	0,1171	2,91063	272,55	2,3
31,1915	0,1338	2,86755	235,81	1,99
32,7035	0,2342	2,73835	148,16	1,25
33,71	0,1171	2,65885	200,45	1,69
34,1773	0,1673	2,62357	235,65	1,99
35,1349	0,0836	2,55422	478,92	4,04

36,7215	0,1673	2,44742	226,97	1,92
37,7829	0,2007	2,38108	112,12	0,95
38,3197	0,2342	2,34895	204,82	1,73
38,6344	0,2007	2,33054	201,61	1,7
39,7904	0,0669	2,26546	288,15	2,43

[00364] Данные по монокристаллу. В таблице 8 приведены сводные кристаллографические данные кристаллического соединения А в виде TsА формы 4. Молекулярная структура кристаллического соединения А в виде TsА формы 4, как обнаружено при определении рентгеновской кристаллической структуры, показана на фиг. 24b.

[00365] Таблица 8: Сводные рентгеновские монокристаллографические данные кристаллического соединения А в виде TsА формы 4.

Длина волны	$\lambda$ 1,542 Å
Кристаллическая система	Ромбическая
Пространственная группа	<i>Pbcn</i>
Элементарная ячейка	a=24,7407 Å
	b=10,7567 Å
	c=26,4846 Å
	$\alpha=90^\circ$
	$\beta=90^\circ$
	$\gamma=90^\circ$
Объем	7048,3 Å <sup>3</sup>
Z	8
Плотность (рассчитанная)	1,391 Mg/m <sup>3</sup>

[00366] Термичный анализ: Термограммы ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде TsА формы 4 показаны на фиг. 25. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде TsА формы 4 указывала точку начала плавления 253°C. ТГА кристаллического соединения А в виде TsА формы 4 показывал потерю массы 0,145% перед разложением.

[00367] ЯМР в твердом состоянии. Спектры <sup>19</sup>F ЯМР в твердом состоянии кристаллического соединения А в виде TsА формы 4 показаны на фиг. 26, указывая 2 пика при -96,93 и -101,60 ppm.

[00368] **Пример 9. Кристаллическое соединение А в виде TsА формы 5.**

[00369] Кристаллическое соединение А в виде TsА формы 5 получали нагреванием кристаллического соединения А в виде TsА формы 1 до выше 180°C.

[00370] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма показана на фиг. 27.

**[00371] Пример 10. Кристаллическое соединение А в виде DiTsA формы 6.**

[00372] Кристаллическое соединение А в виде DiTsA формы 6 получали путем суспендирования двух молярных эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты и соединения А в ацетонитриле в условиях высокой производительности. Усилия по масштабированию соединения не увенчались успехом.

[00373] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма показана на фиг. 28.

**[00374] Пример 11. Кристаллическое соединение А в виде сульфата формы 1.**

[00375] Кристаллическое соединение А в виде сульфата формы 1 получали путем суспендирования одного эквивалента серной кислоты и соединения А в ацетонитриле в условиях окружающей среды.

[00376] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма показана на фиг. 30.

[00377] Термичный анализ: ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сульфата формы 1 показаны на фиг. 31. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде сульфата формы 1 указывала точки начала при 182,3°C и эндотермические события 263,7°C. ТГА кристаллического соединения А в сульфатом формы 1 показывал потерю массы 6,47% перед разложением.

[00378] Анализ гигроскопичности: Гигроскопический профиль кристаллического соединения А в виде сульфата формы 1 показана на фиг. 32. Динамическая сорбция паров (DVS) кристаллического соединения А в виде сульфата формы 1 предполагает, что сульфатная соль растворяется при относительной влажности 90%.

**[00379] Пример 12. Аморфное соединение А.**

[00380] Аморфное соединение А получали растворением 1,99 г соединения А в виде переменного гидрата формы 2 (см. пример № 13) в 100 мл ацетона и встряхивают до образования желтого раствора. Затем раствор сушили распылением со скоростью распыления 2 мл/мин, температурой на входе 54°C, температурой на выходе 54°C, аспиратором при 95%, потоке осушающего воздуха 0,55 кг/мин, потоке воздуха на выходе 6,0 сл. /мин и сопло охлаждают до 20°C. Аморфный продукт собирали и сушили в вакуумной печи при 40°C и давлении -10 бар в течение 2,5 часа для удаления остаточного ацетона.

[00381] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма аморфного соединения А показана на фиг. 33.

[00382] Термический анализ. ДСК аморфного соединения А показана на фиг. 38. Типичная ДСК аморфного соединения А показал температуру стеклования ( $T_g$ ) 91°C. ТГА-IR аморфного соединения А показано на фиг. 34. ТГА-IR аморфного соединения А показало потерю массы 1,05% молекулы воды ниже 100°C, как показано на фиг. 35.

**[00383] Пример 13. Соединение А в виде переменного гидрата формы 2.**

[00384] Соединение А в виде переменного гидрата формы 2 получали суспендированием смеси соединения А в виде метанола формы 1 и продукта соединения

А в виде этанола формы 1 в воде в течение 24 часов. Затем продукт фильтровали и сушили на воздухе.

[00385] Альтернативно соединение А в виде переменного гидрата формы 2 получали смешиванием соединения А в метаноле и смеси растворителя этанола. Соединение А сначала образовывало соединение А в виде метанола и соединение А в виде смеси сольватов этанола, которую затем суспендировали в воде, чтобы инициировать превращение в продукт соединения А в виде переменного гидрата формы 2. Для достижения полного превращения продукт соединения А в виде переменного гидрата формы 2 фильтровали и сушили при повышенной температуре (например, 50°C) в течение ночи для удаления всех оставшихся органических растворителей.

[00386] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма соединения А в виде переменного гидрата формы 2 показана на фиг. 36 и пики XRPD перечислены в таблице 9.

[00387] Таблица 9. Данные XRPD кристаллического соединения А в виде переменного гидрата формы 2.

Пол. [°2 $\theta$ ]	FWHM [°2 $\theta$ ]	межплоскостное расстояние d [Å]	Высота [имп]	Отн. инт. [%]
3,5259	0,0465	25,05944	3874,4	9,47
7,0727	0,0465	12,49861	817,33	2
8,4034	0,0697	10,52216	249,56	0,61
10,0657	0,0465	8,78788	7370,33	18,02
10,6175	0,0697	8,33241	210,38	0,51
11,1919	0,0465	7,90602	13007,2	31,81
11,6612	0,0465	7,58891	766,31	1,87
13,1983	0,0697	6,70835	236,22	0,58
13,858	0,0581	6,39044	16389,41	40,08
14,7185	0,0581	6,01871	1238,31	3,03
15,7803	0,0465	5,61604	1430,57	3,5
16,2049	0,0581	5,46983	40895,73	100
16,3899	0,0465	5,40851	7422,06	18,15
17,2502	0,0348	5,14065	3019,89	7,38
17,3745	0,0465	5,10417	3630,09	8,88
17,7541	0,0581	4,99588	717,93	1,76
18,1174	0,0581	4,8965	2212,42	5,41
18,4171	0,0697	4,81749	3123,43	7,64
18,6966	0,0581	4,74611	4195,83	10,26

19,3851	0,0465	4,57908	7495,87	18,33
19,5557	0,0581	4,53951	18007,58	44,03
19,9635	0,0581	4,44769	5786,34	14,15
20,2172	0,0581	4,39244	3988,37	9,75
20,7733	0,0465	4,27609	400,1	0,98
21,1641	0,0929	4,19801	1496,44	3,66
21,9302	0,0929	4,05307	400,41	0,98
22,4926	0,0465	3,95297	2032,91	4,97
22,6875	0,0465	3,91945	4501,02	11,01
22,9495	0,0465	3,8753	3327,64	8,14
23,2126	0,0708	3,8288	8736,19	21,36
23,2929	0,0425	3,82526	8096,88	19,8
24,0078	0,1133	3,70374	821,54	2,01
25,0842	0,0708	3,5472	683,37	1,67
25,6238	0,0992	3,47371	1376,56	3,37
26,0061	0,0992	3,4235	6312,46	15,44
26,5611	0,0708	3,35322	1159,46	2,84
27,0761	0,085	3,29059	1684,78	4,12
27,5641	0,085	3,23343	3930,25	9,61
27,9337	0,0708	3,19149	961,99	2,35
28,1181	0,0708	3,17097	1269,02	3,1
28,5516	0,0992	3,12381	1112,73	2,72
29,8219	0,1417	2,99358	411,91	1,01
30,2018	0,1133	2,95677	311,5	0,76
30,8316	0,0992	2,8978	1695,28	4,15
31,2945	0,085	2,85598	483,95	1,18
31,6143	0,085	2,82782	997,71	2,44
32,0573	0,0567	2,78974	929,07	2,27
32,2146	0,0567	2,77648	1013,24	2,48
32,9146	0,0567	2,71901	791,51	1,94
33,1229	0,0567	2,70239	1184,3	2,9
33,5895	0,1133	2,66591	219,49	0,54
34,5176	0,0708	2,59633	365,15	0,89

35,286	0,2267	2,54153	211,54	0,52
35,9712	0,1133	2,49467	323,7	0,79
36,9248	0,0567	2,43241	1163,96	2,85
37,5393	0,1417	2,39398	184,66	0,45
38,5019	0,0567	2,33632	401,22	0,98
39,0919	0,1133	2,3024	351,71	0,86

[00388] Термический анализ. ДСК соединения А в виде переменного гидрата формы 2 показана на фиг. 37. Типичная ДСК соединения А в виде переменного гидрата формы 2 указывала точку начала дегидратации 51°C и точку плавления 136°C. ТГА соединения А в виде переменного гидрата формы 2 показан на фиг. 38. ТГА соединения А в виде переменного гидрата формы 2 показывал потерю массы 2,0% молекулы воды ниже 100°C.

[00389] Анализ гигроскопичности. Гигроскопический профиль соединения А в виде переменного гидрата формы 2 показан на фиг. 39. Динамическая сорбция паров (DVS) соединения А в виде переменного гидрата формы 2 показала набор массы около 3,4% при 95% RH.

**[00390] Пример 14. Безводное соединение А формы 3.**

[00391] Безводное соединение А формы 3 получали путем нагревания соединения А в виде сольвата ТГФ до температуры 150°C, выдерживания в течение 3 минут, а затем уравнивания при комнатной температуре.

[00392] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма безводного соединения А формы 3 показана на фиг. 40.

[00393] Термический анализ. ДСК безводного соединения А формы 3 показана на фиг. 41. Типичная ДСК безводного соединения А формы 3 указывала точку начала плавления 196,5°C.

[00394] Анализ гигроскопичности. Гигроскопический профиль безводного соединения А формы 3 показан на фиг. 42. Динамическая сорбция паров (DVS) безводного соединения А формы 3 показала набор массы около 1,5% при 95% RH.

**[00395] Пример 15. Безводное соединение А формы 4.**

[00396] Безводное соединение А формы 4 получали путем суспендирования смеси безводного соединения А формы 3 и соединения А в виде переменного гидрата формы 2 (пример 13) в гептане при 40°C в течение 5 дней.

[00397] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма безводного соединения А формы 4 показана на фиг. 43.

**[00398] Пример 16. Безводное соединение А формы 5.**

[00399] Безводное соединение А формы 5 получали путем суспендирования 350 мг смеси безводного соединения А формы 3 и соединения А в виде смеси переменного гидрата формы 2 (пример 13) в 18 мл гептана при температуре 70°C в течение одного дня. Затем твердое вещество удаляли с горячей пластины, фильтровали и промывали 5 мл

гептана; затем сушили в атмосфере азота в течение ночи.

[00400] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма безводного соединения А формы 5 показана на фиг. 44.

[00401] Термический анализ. Термограммы ДСК и ТГА безводного соединения А формы 5 показаны на фиг. 45. Типичная ДСК безводного соединения А формы 5 указывала точку начала плавления 136,5°C. ТГА безводного соединения А формы 5 показал потерю массы 0,17%.

[00402] Анализ гигроскопичности: Гигроскопический профиль безводного соединения А формы 5 показан на фиг. 46. Динамическая сорбция паров (DVS) безводного соединения А формы 5 показала, что соединение регидратировано в соединение А в виде переменного гидрата формы 2 (пример 13).

**[00403] Пример 17. Безводное соединение А формы 6.**

[00404] Безводное соединение А формы 6 получали путем суспендирования безводного соединения А формы 3 и соединения А в виде смеси переменного гидрата формы 2 (пример 13) в гептане при температуре 80°C в течение ночи.

[00405] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма безводного соединения А формы 6 показана на фиг. 47.

[00406] Термичный анализ: ДСК и ТГА безводного соединения А формы 6 показаны на фиг. 48. Типичная ДСК безводного соединения А формы 6 показала начало при 186,4°C. ТГА безводного соединения А формы 6 показал потерю массы 0,38%.

**[00407] Пример 18. Безводное соединение А формы 7.**

[00408] Безводное соединение А формы 7 получали суспендированием безводного соединения А формы 3 и соединения А в виде переменного гидрата формы 2 (пример 13) в гептане при температуре 70°C в течение 3 суток.

[00409] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма безводного соединения А формы 7 показана на фиг. 49.

**[00410] Пример 19. Безводное соединение А формы 8.**

[00411] Безводное соединение А формы 8 получали суспендированием безводного соединения А формы 3 и соединения А в виде переменного гидрата формы 2 (пример 13) в толуоле при температуре 50°C в течение 3 дней.

[00412] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма безводного соединения А формы 8 показана на фиг. 50.

[00413] Термичный анализ: ДСК и ТГА безводного соединения А формы 8 показаны на фиг. 51. Типичная ДСК безводного соединения А формы 8 показала начало плавления при 156,3°C и 185,9°C. ТГА безводного соединения А формы 8 показал потерю массы 0,73%.

**[00414] Пример 20. Кристаллическое соединение А формы 1.**

[00415] Чтобы получить кристаллическое соединение А формы 1, соединение А очищали колоночной хроматографией на силикагеле в режиме комбинированной флэш-хроматографии с использованием предварительно упакованной колонки Redi Sep (12 г) и

от 20% до 100% EtOH в гексане в качестве элюента. После этого фракцию с желаемым продуктом концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в смеси растворителей аценитрил/вода и лиофилизировали.

[00416] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А формы 1 показана на фиг. 52.

[00417] **Пример 21. Кристаллическое соединение А в виде сольвата ТГФ.**

[00418] Кристаллическое соединение А в виде сольвата ТГФ получали путем суспендирования соединения А в разных растворителях, т.е. а) 50 мг/мл раствора ТГФ; б) смесь 50-50 ТГФ/вода; с) смесь 50-50 ТГФ/метанол или д) смесь 50-25-25 ТГФ-NMP-вода.

[00419] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата ТГФ показана на фиг. 53.

[00420] Термический анализ. ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата ТГФ показаны на фиг. 54. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата ТГФ указывала точку начала плавления 122,6°C и точку начала десольватации 191,5°C. ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата ТГФ показал потерю массы на 11,4%, что соответствовало эндотерме десольватации 1 молярного эквивалента молекулы ТГФ.

[00421] Данные по монокристаллу. Таблица 10 показывает обобщение кристаллографических данных кристаллического соединения А в виде сольвата ТГФ.

[00422] Таблица 10. Сводные рентгеновские монокристаллографические данные кристаллического соединения А в виде сольвата ТГФ.

Длина волны	0,71073 Å
Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	<i>P-1</i>
Элементарная ячейка	a=9,36460(10) Å
	b=10,6617(2) Å
	c=16,2424(3) Å
	$\alpha=79,3910(10)^\circ$
	$\beta=80,7010(10)^\circ$
	$\gamma=79,6150(10)^\circ$
Объем	1553,94(4) Å <sup>3</sup>
Z	2
Плотность (рассчитанная)	1,357 Mg/m <sup>3</sup>

[00423] **Пример 22. Кристаллическое соединение А в виде сольвата этанола.**

[00424] Кристаллическое соединение А в виде сольвата этанола получали путем суспендирования соединения А в этаноле.

[00425] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата этанола показана на фиг. 55.

[00426] Термический анализ. ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата этанола показан на фиг. 56. ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата этанола показал потерю массы 7,58%, что соответствовало потере одного молярного эквивалента молекулы этанола. ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата этанола показана на фиг. 57. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата этанола указывала точки начала 131,8°C, 165,6°C и эндотермические события 198,1°C.

[00427] **Пример 23. Кристаллическое соединение А в виде сольвата пропанола.**

[00428] Кристаллическое соединение А в виде сольвата пропанола получали путем суспендирования соединения А в 1-пропанол.

[00429] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата пропанола показана на фиг. 58.

[00430] Термичный анализ: ТГА и ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата пропанола показаны на фиг. 59. ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата пропанола показал потерю массы 9,95%, что соответствовало потере одного молярного эквивалента молекулы 1-пропанола. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата пропанола указывала точки начала плавления 112,2°C и 194,2°C.

[00431] **Пример 24. Кристаллическое соединение А в виде сольвата изопропилового спирта (IPA).**

[00432] Кристаллическое соединение А в виде сольвата IPA получали путем суспендирования соединения А в смеси 50-50 1-пропанол/вода.

[00433] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата IPA показана на фиг. 60.

[00434] Термичный анализ: ТГА и ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата IPA показаны на фиг. 61. ТГА кристаллического соединения А в виде сольвата IPA показал потерю массы 8,5%, что соответствовало потере одного молярного эквивалента молекулы изопропилового спирта. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата IPA указывала точки начала 114,6°C; 158,7°C и эндотермические события 194,9°C.

[00435] **Пример 25. Кристаллическое соединение А в виде сольвата метанола.**

[00436] Кристаллическое соединение А в виде сольвата метанола получали путем суспендирования соединения А в метаноле.

[00437] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата метанола показана на фиг. 62.

[00438] **Пример 26. Кристаллическое соединение А в виде сольвата изопропилацетата (IPAc).**

[00439] Кристаллическое соединение А в виде сольвата IPAc получали путем суспендирования соединения А в изопропилацетате.

[00440] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата IPAc показана на фиг. 63.

[00441] **Пример 27. Кристаллическое соединение А в виде сольвата ацетона.**

[00442] Кристаллическое соединение А в виде сольвата ацетона получали путем суспендирования соединения А в ацетоне.

[00443] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата ацетона показана на фиг. 64.

[00444] **Пример 28. Кристаллическое соединение А в виде сольвата циклопентилметилового эфира (CPME).**

[00445] Кристаллическое соединение А в виде сольвата CPME получали путем суспендирования соединения А в циклопентиметиловом эфире.

[00446] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата CPME показана на фиг. 65.

[00447] **Пример 29. Кристаллическое соединение А в виде сольвата диоксана.**

[00448] Кристаллическое соединение А в виде сольвата диоксана получали путем суспендирования соединения А в диоксане.

[00449] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата диоксана показана на фиг. 66.

[00450] **Пример 30. Кристаллическое соединение А в виде сольвата этилацетата (EtOAc).**

[00451] Кристаллическое соединение А в виде сольвата EtOAc получали путем суспендирования соединения А в этилацетате.

[00452] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата EtOAc показана на фиг. 67.

[00453] **Пример 31. Кристаллическое соединение А в виде сольвата ацетонитрила (MeCN).**

[00454] Кристаллическое соединение А в виде сольвата MeCN получали путем суспендирования соединения А в ацетонитриле.

[00455] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата MeCN показана на фиг. 68.

[00456] **Пример 32. Кристаллическое соединение А в виде сольвата метил-трет-бутилового эфира (MTBE).**

[00457] Кристаллическое соединение А в виде сольвата MTBE получали путем суспендирования соединения А в метил-трет-бутиловом эфире.

[00458] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата СМТВЕ показана на фиг. 69.

[00459] **Пример 33. Кристаллическое соединение А в виде сольвата толуола.**

[00460] Кристаллическое соединение А в виде сольвата толуола получали путем суспендирования соединения А в толуоле при 25°C в течение 18 часов.

[00461] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата толуола показана на фиг. 70.

[00462] **Пример 34. Кристаллическое соединение А в виде додецилсульфата.**

[00463] Кристаллическое соединение А в виде додецилсульфата получали путем суспендирования 100 мг соединения А в виде HCl в 0,5% додецилсульфата натрия (SDS) с или без 0,01 н. HCl при 37°C в течение трех часов. Затем твердое вещество удаляли и фильтровали, затем промывали 1 мл деионизированной воды и сушили в атмосфере азота в течение ночи. Была получена новая кристаллическая форма, и анализ ЯМР раствора показал соотношение API:додецилсульфат 1:1, а анализ подтвердил 69% содержание соединения А, что коррелировало с одним эквивалентом додецилсульфата.

[00464] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде додецилсульфата показана на фиг. 71.

[00465] Термический анализ. ТГА и ДСК кристаллического соединения А в виде додецилсульфата показаны на фиг. 72. ТГА кристаллического соединения А в виде додецилсульфата показал потерю массы 21,1%. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде додецилсульфата указывала точки начала плавления 75,8°C и разложение при 174,8°C.

[00466] **Пример 35. Кристаллическое соединение А в виде гидратсольвата диметилформамида (DMF).**

[00467] Кристаллическое соединение А в виде гидратсольвата DMF получали путем растворения соединения А в виде HCl формы 1 в растворителе DMF. Затем раствор фильтровали для удаления оставшихся твердых частиц из раствора. Прозрачный раствор оставляли для медленного испарения растворителя в вытяжном шкафу при комнатной температуре. Монокристаллы наблюдались через неделю.

[00468] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде гидратсольвата DMF показана на фиг. 73.

[00469] Термический анализ. ДСК кристаллического соединения А в виде гидратсольвата DMF показана на фиг. 74. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде гидратсольвата DMF указывала точку начала плавления 107,8°C.

[00470] Данные по монокристаллу. В представленной кристаллической структуре кристаллов было показано, что молекула ДМФ неупорядочена, а уточненная частичная заселенность молекулы воды составляет 0,25. Было показано, что молекула ДМФ не имеет водородной связи с соединением А. Таблица 11 показывает обобщение кристаллографических данных кристаллического соединения А в виде гидратсольвата DMF.

[00471] Таблица 11: Сводные рентгеновские монокристаллографические данные кристаллического соединения А в виде гидратсольвата DMF.

Длина волны	0,710730 Å
Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1
Элементарная ячейка	a=9,289(2) Å
	b=10,897(2) Å

	$c=16,619(4) \text{ \AA}$
	$\alpha=100,605(2)^\circ$
	$\beta=106,204(2)^\circ$
	$\gamma=99,216(6)^\circ$
Объем	$1547,5(6) \text{ \AA}^3$
Z	2
Плотность (рассчитанная)	$1,378 \text{ Mg/m}^3$

[00472] **Пример 36. Кристаллическое соединение А в виде сольвата диметилацетамида (DMAC).**

[00473] Кристаллическое соединение А в виде сольвата DMAC получали путем растворения соединения А в виде HCl формы 1 в растворителе DMAC. Затем раствор фильтровали для удаления оставшихся твердых частиц из раствора. Прозрачный раствор оставляли для медленного испарения растворителя в вытяжном шкафу при комнатной температуре. Монокристаллы наблюдались через неделю.

[00474] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сольвата DMAC показана на фиг. 75.

[00475] Термичный анализ: ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата DMAC показана на фиг. 76. Типичная ДСК кристаллического соединения А в виде сольвата DMAC указывала точку начала плавления около  $150^\circ\text{C}$ .

[00476] Данные по монокристаллу. В представленной кристаллической структуре кристаллов было показано, что молекула DMAC неупорядочена. Однако, было показано, что молекула DMAC все же имеет водородную связь с соединением А. Таблица 12 показывает обобщение кристаллографических данных кристаллического соединения А в виде сольвата DMAC.

[00477] Таблица 12: Сводные рентгеновские монокристаллографические данные кристаллического соединения А в виде сольвата DMAC.

Длина волны	$0,710730 \text{ \AA}$
Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	<i>P-1</i>
Элементарная ячейка	$a=12,5010(15) \text{ \AA}$
	$b=12,5268(15) \text{ \AA}$
	$c=13,2651(15) \text{ \AA}$
	$\alpha=77,2990(10)^\circ$
	$\beta=65,6460(10)^\circ$
	$\gamma=61,1020(3)^\circ$
Объем	$1656,2(3) \text{ \AA}^3$
Z	2

Плотность (рассчитанная)	1,3333 Мг/м <sup>3</sup>
--------------------------	--------------------------

**[00478] Пример 37. Кристаллическое соединение А в виде монобизилатгидрата формы 1.**

[00479] Кристаллическое соединение А в виде монобизилатгидрата формы 1 получали растворением 92,6 мг соединения А и 29,3 мг бензолсульфоновой кислоты в 1 мл растворителя-метанола. Затем раствор перемешивали при 60°C в течение 1 дня. Получалась суспензия, и твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией. Твердые вещества сушили на воздухе в течение 1 часа и затем анализировали.

[00480] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде монобизилатгидрата формы 1 показана на фиг. 77.

[00481] Термический анализ. ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде монобизилатгидрата формы 1 показаны на фиг. 78, что указывает на точку начала плавления около 230,8°C. ТГА кристаллического соединения А в виде монобизилатгидрата формы 1 показал потерю массы около 1,3% вплоть до 142,3°C.

**[00482] Пример 38. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла кофеина формы 1.**

[00483] Соединение А в виде сокристалла кофеина формы 1 получали путем эксперимента по медленному охлаждению в ацетонитриле от 70°C до 5°C с использованием молярного соотношения соединения А: кофеин 1:1. Полученный продукт содержит оставшееся исходное вещество соединения А, смешанное с сокристаллом кофеина формы 1, а также другие примеси, которые в дальнейшем не были идентифицированы. Полученный продукт затем дополнительно очищали путем нагревания смеси до 167°C в печи ДСК в токе азота с образованием чистого соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1.

[00484] Рентгеновская порошковая дифракция. Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 показана на фиг. 79. Данные монокристаллической структуры кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 сведены в таблице 13 ниже.

[00485] Таблица 13. Монокристаллические данные кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1.

Длина волны	1,5418 Å
Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	P-1
Элементарная ячейка	a=11,2224 Å
	b=11,5160 Å
	c=14,1909 Å
	$\alpha=96,317^\circ$
	$\beta=96,403^\circ$

	$\gamma=100,279^\circ$
Объем	1777,40 Å <sup>3</sup>
Z	4
Плотность (рассчитанная)	1,418 Mg/м <sup>3</sup>

[00486] Термический анализ. Термограммы ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 показаны на фиг. 80. ДСК показала начало плавления около при 169,5°C. ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 показал потерю массы около 0,39% вплоть до 135,3 °С.

[00487] Анализ гигроскопичности: Гигроскопический профиль кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 показан на фиг. 81. Динамическая сорбция паров (DVS) кристаллического соединения А в виде сокристалла кофеина формы 1 показала набор массы ниже чем 0,20% при около 95% RH.

**[00488] Пример 39. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1.**

[00489] Кристаллическое соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1 получали экспериментом по медленному охлаждению в этилацетате от 70°C до 5°C с использованием молярного соотношения соединение А:лимонная кислота 1:1.

[00490] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1 показана на фиг. 82. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1 собирали Си-К $\alpha$  излучением, и результаты индексирования сведены в таблице 14 ниже.

[00491] Таблица 14. Результаты индексирования для данных XRPD кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1.

Тип кристаллической решетки Бравэ	Триклинная
a [Å]	10,062
b [Å]	13,643
c [Å]	15,685
$\alpha$ [град]	107,03
$\beta$ [град]	91,86
$\gamma$ [град]	94,05
Объем [Å <sup>3</sup> /ячейка]	2505,5
Содержание хиральных веществ?	Не указано
Обозначение прекращения	P -
Пространственная группа(-ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[00492] Термический анализ. ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 1 показаны на фиг. 83, что указывает точку начала плавления около 107,7°C. ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла

лимонной кислоты формы 1 показывал потерю массы около 6,3% 0,8 мг вплоть до 140,2°C.

[00493] **Пример 40. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2.**

[00494] Кристаллическое соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 получали экспериментом по медленному охлаждению в ацетонитриле от 70°C до температуры холодильника с использованием молярного соотношения соединение А:лимонная кислота 1:2. Сначала образец промаслился, и его перемешивали при 5°C в течение 3 дней, образуя грязно-белый осадок.

[00495] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 показана на фиг. 84. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 собирали Си-Ка излучением, и результаты индексирования сведены в таблице 15 ниже.

[00496] Таблица 15: Результаты индексирования для данных XRPD кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2:

Тип кристаллической решетки Бравэ	Триклинная
a [Å]	12,564
b [Å]	13,497
c [Å]	14,075
$\alpha$ [град]	115,41
$\beta$ [град]	103,54
$\gamma$ [град]	93,81
Объем [Å <sup>3</sup> /ячейка]	2057,8
Содержание хиральных веществ?	Не указано
Обозначение прекращения	P -
Пространственная группа(-ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[00497] Термичный анализ: Термограммы ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 показаны на фиг. 85. ДСК показала начало эндотермического перехода около при 93,8°C. ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла лимонной кислоты формы 2 показывал потерю массы 5,3% 0,6 мг вплоть до 135,3°C.

[00498] **Пример 41. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла сахараина формы 1.**

[00499] Кристаллическое соединение А в виде сокристалла сахараина формы 1 получали путем эксперимента по медленному охлаждению в ацетонитриле от 70°C до 5°C с использованием соединения А 1:1: Молярное соотношение сахараина.

[00500] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла сахараина формы 1 показана на фиг. 86. Кристаллическое

соединение А в виде сокристалла сахараина формы 1 собирали Cu-K $\alpha$  излучением, и результаты индексирования сведены в таблице 16 ниже.

[00501] Таблица 16. Результаты индексирования для данных XRPD кристаллического соединения А в виде сокристалла сахараина формы 1.

Тип кристаллической решетки Бравэ	Триклинная
a [Å]	10,249
b [Å]	11,000
c [Å]	17,389
$\alpha$ [град]	91,62
$\beta$ [град]	101,30
$\gamma$ [град]	113,03
Объем [Å <sup>3</sup> /ячейка]	1757,2
Содержание хиральных веществ?	Не указано
Обозначение прекращения	P -
Пространственная группа(-ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[00502] Термический анализ. ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла сахараина формы 1 показаны на фиг. 87. ДСК показала начало плавления около при 177,0°C. ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла сахараина формы 1 показал около 2,2% потери массы 0,3 мг вплоть до 100,2 °С.

[00503] Данные гигроскопичности. Гигроскопический профиль кристаллического соединения А в виде сокристалла сахараина формы 1 показан на фиг. 88. Динамическая сорбция паров (DVS) кристаллического соединения А в виде сокристалл сахараина формы 1 показала набор массы около 0,3% при 95% RH.

[00504] **Пример 42. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1.**

[00505] Кристаллическое соединение А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1, как получено в ходе эксперимента по медленному охлаждению в ацетонитриле от 70°C до 5°C с использованием молярного соотношения соединение А:L-винная кислота 1:1.

[00506] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1 показана на фиг. 89. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1 собирали Cu-K $\alpha$  излучением, и результаты индексирования сведены в таблице 17 ниже.

[00507] Таблица 17: Результаты индексирования для данных XRPD кристаллического соединения А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1:

Тип кристаллической решетки Бравэ	Триклинная
a [Å]	10,417

b [Å]	12,106
c [Å]	15,398
$\alpha$ [град]	67,51
$\beta$ [град]	76,14
$\gamma$ [град]	81,86
Объем [Å <sup>3</sup> /ячейка]	1739,2
Содержание хиральных веществ?	Хиральный
Обозначение прекращения	P -
Пространственная группа(-ы)	P1 (1)

[00508] Термичный анализ: ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1 показаны на фиг. 90. ДСК показала начало около при 157,0°C. ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла винной кислоты формы 1 показал около 2,5% потери массы 0,2 мг вплоть до 140,2 °С.

[00509] Данные гигроскопичности: Гигроскопический профиль кристаллического соединения А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1 показана на фиг. 91. Динамическая сорбция паров кристаллического соединения А в виде сокристалла L-винной кислоты формы 1 показала набор массы около 4,75% при 95% RH.

[00510] **Пример 43. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла мочевины формы 1.**

[00511] Кристаллическое соединение А в виде сокристалла мочевины формы 1 получали путем эксперимента по медленному охлаждению в ацетонитриле от 70°C до температуры замораживания от -15°C до -25°C, используя молярное соотношение соединения А:мочевина 2:1.

[00512] Рентгеновская порошковая дифракция: Дифрактограмма кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1 показана на фиг. 92. Кристаллическое соединение А в виде сокристалла мочевины формы 1 собирали Cu-K $\alpha$  излучением, и результаты индексирования сведены в таблице 18 ниже.

[00513] Таблица 18: Результат индексирования для данных XRPD кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1.

Тип кристаллической решетки Бравэ	Триклинная
a [Å]	10,754
b [Å]	11,715
c [Å]	13,612
$\alpha$ [град]	88,37
$\beta$ [град]	87,73
$\gamma$ [град]	81,51
Объем [Å <sup>3</sup> /ячейка]	1694,3

Содержание хиральных веществ?	Не указано
Обозначение прекращения	P -
Пространственная группа(-ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[00514] Термичный анализ: ДСК и ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1 показаны на фиг. 93. ДСК показала первое начало эндотермического перехода около 106,4°C и второе начало эндотермического перехода около 156,8°C. ТГА кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1 показал около 4,5% потери массы 0,5 мг вплоть до 155,2 °С.

[00515] Данные гигроскопичности: Гигроскопический профиль кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1 показана на фиг. 94. Динамическая сорбция паров (DVS) кристаллического соединения А в виде сокристалла мочевины формы 1 показал набор массы менее 40% при 95% RH.

**[00516] Тест на растворимость, растворение порошка (PD) и внутреннюю скорость растворения (IDR)**

**[00517] Пример 44. Тесты PD и IDR соединения А в виде HCl формы 1 по сравнению с разными формами несолевого соединения А**

[00518] Растворимость различных форм соединения А и соединения А в виде HCl формы 1 измеряли в имитированной желудочной жидкости натошак (FaSSGF), имитированной кишечной жидкости натошак (FaSSIF), имитированной кишечной жидкости в состоянии сытости (FaSSIF) и воде. Результаты теста на растворение порошка показали, что кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1 демонстрировало более быстрое растворение, чем соединение А в виде переменного гидрата формы 2, или безводное соединение А формы 3, но более медленное растворение, чем аморфное соединение А. Растворимость и данные IDR приведены в таблицах 19 и 20 соответственно. Данные показывают, что кристаллическое соединение А в виде HCl формы 1 обладает преимуществами по растворимости и IDR по сравнению с любой из протестированных здесь форм.

[00519] Таблица 19. Результаты теста на растворимость соединения А в виде HCl формы 1 по сравнению с разными формами соединения А.

Формы \ Среда	FaSSGF	FaSSIF	FeSSIF	Вода	
	Раствор (рН), мкг/мл	Раствор (рН), мкг/мл	Раствор (рН), мкг/мл	Раствор (рН), мкг/мл	
Соед. А1 в виде НСI формы 1	6,3 ± 0,5 (1,6)^	62,7 ± 9,0 (6,5)^	437,1 ± 16,3 (5,0)^	7,9 (1,14)	13 (1,58)
Соед. А в виде переменного гидрата формы 2	20 (1,6)^	10,6 (6,5)^	144,5(5,0)^	243 (1,08)	23 (1,64)
Безводное соед. А формы 3	99,3 (1,6)*	87 (6,5)*	352 (5,0)*	5,4 (8,0)*	

Соед.=Соединение. ^Растворимость по результатам измерений растворения порошка. \*Растворимость через 2 часа, рН после окончания экспериментов.

[00520] Таблица 20. Результаты теста IDR соединения А в виде НСI формы 1 по сравнению с соединением А в виде переменного гидрата формы 2 (см. пример 13) и аморфным соединением А формы.

Формы	IDR (мкг/мин*см <sup>2</sup> )
Соед. А в виде НСI формы 1	2,14
Соед. А в виде переменного гидрата формы 2	0,42
Аморфное соед. А	36,2

Соед.=Соединение.

#### [00521] Пример 45. Биологические данные

[00522] Перекрестное исследование РК на собаках соединения А в виде НСI формы 1, безводного соединения А формы 3 и аморфного соединения А.

[00523] Первоначально для исследования было задействовано 3 кобеля. Все животные голодали в течение по меньшей мере восьми часов перед введением дозы и в течение первых четырех часов после взятия проб крови (пищу возвращали в течение 30 минут после взятия последней пробы крови с 4-часовым интервалом сбора, если применимо).

[00524] Каждое животное получало пероральную дозу (РО) соответствующего раствора тестируемого образца, содержащего соединение А, как указано в следующей таблице схемы исследования. Растворы для перорального введения через зонд постоянно перемешивали во время дозирования. После введения дозы зонды промывали приблизительно 10 мл водопроводной воды (перед удалением зонда). Между дозами для каждой фазы проходил минимум 10-дневный период вымывания.

[00525] Таблица 21. Краткое описание протокола перекрестного исследования РК на собаках

Тестируемое изделие	Способ введения	Средо-носитель	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Интервалы сбора
Фаза 1					
Соед. А в виде HCl формы 1	PO	A	10	5	Кровь <sup>a</sup>
Фаза 2					
Безводное соед. А формы 3	PO	A	10	5	Кровь <sup>a</sup>
Фаза 3					
Аморфное соед. А	PO	a	10	5	Кровь <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Образцы крови для плазмы собирали перед введением препарата и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 и 72 часа после введения.					

[00526] Результаты перекрестного исследования РК на собаках приведены в таблице 22. Данные, как показано на фиг. 95, показывают, что соединение А в виде HCl формы 1 имело более низкое воздействие, чем форма аморфного соединения А. Однако соединение А в виде HCl формы 1 демонстрировало примерно двукратное увеличение воздействия по сравнению с безводным соединением А формы 3, что предполагает более высокую растворимость, чем безводное соединение А формы 3.

[00527] Таблица 22. Результаты перекрестного исследования РК на собаках

Формы	D <sub>50</sub> /D <sub>90</sub> (мкм)	C <sub>max</sub> (мкм)	AUC <sub>t</sub> (мкм*ч)	T <sub>max</sub> (ч)
Соед. А1 в виде HCl формы 1	19,6/36	4,7 ± 1,4	181 ± 79	6,0 ± 0
Безводное соед. А формы 3	5,0/13,7	2,3 ± 0,2	69 ± 6	4,7 ± 1,2
Аморфное соед. А	9,9/20	6,9 ± 1,3	237 ± 68	6,7 ± 2,3

Соед.=Соединение.

[00528] **Пример 46. Тесты PD и IDR соединения А в виде HCl формы 1 по сравнению с соединением А в виде MsA и A1-TsA**

[00529] Растворимые вещества соединения А в виде HCl формы 1, соединения А в виде MsA формы 1 и соединения А в виде TsA формы 4 измеряли в имитации кишечного сока натошак (FaSSIF) при pH 6,5.

[00530] Все три соли показали большую кинетическую растворимость и более

быстрое растворение, чем соединение А в FaSSIF. Скорость растворения соли тозилатной соли (А-TsA или А-TSA) формы 4 лучше, чем мезилатной соли (А-MsA или А-MSA) формы 1, которая лучше, чем соли HCl формы 1. Все три соли могут быть преобразованы в свободное основание, но поддерживать перенасыщение FaSSIF в течение некоторого времени, что указывает на потенциально хорошую абсорбцию *in vivo* при использовании в фармацевтической лекарственной форме. Данные результатов теста на растворимость приведены в таблице 23.

[00531] Таблица 23. Результаты теста на растворимость соединения А в виде HCl формы 1, соединения А в виде MsA (MSA) формы 1 и соединения А в виде TsA (TSA) формы 4.

<b>Формы</b> \ <b>Среда</b>	<b>FaSSIF</b> <b>Раствор (pH), мкг/мл</b>
<b>Соед. А в виде HCl</b> <b>формы 1</b>	104,2 (6,5)
<b>Соед. А в виде MSA</b> <b>формы 1</b>	133,0 (6,5)
<b>Соед. А в виде TSA</b> <b>формы 4</b>	160,6 (6,5)

Соед.=Соединение.

[00532] Вышеизложенное описание дано только для ясности понимания, и из него не следует понимать ненужных ограничений, поскольку модификации в пределах объема изобретения могут быть очевидны для специалистов в данной области техники.

[00533] В этом описании и в последующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа или этапа, или группы целых чисел или этапов, а не исключение любого другого целого числа, этапа или группы целых чисел или этапов.

[00534] Во всем описании, где композиции описываются как включающие компоненты или материалы, предполагается, что композиции могут также состоять по существу или состоять из любой комбинации перечисленных компонентов или материалов, если не указано иное. Аналогичным образом, при описании способов предполагается, что способы также могут по существу состоять из любой комбинации перечисленных этапов или состоять из них, если не указано иное. Изобретение, иллюстративно раскрытое в данном документе, может быть реализовано на практике в отсутствие какого-либо элемента или этапа, который конкретно не раскрыт в данном документе.

[00535] Как будет очевидно специалистам в данной области техники после прочтения настоящего описания, каждый из отдельных вариантов осуществления,

описанных и проиллюстрированных в данном документе, имеет отдельные компоненты и признаки, которые можно легко отделить или объединить с признаками любого из нескольких других вариантов осуществления, не отступая от объема или сущности настоящего изобретения. Любой описанный способ может быть реализован в порядке изложенных событий или в любом другом порядке, который логически возможен.

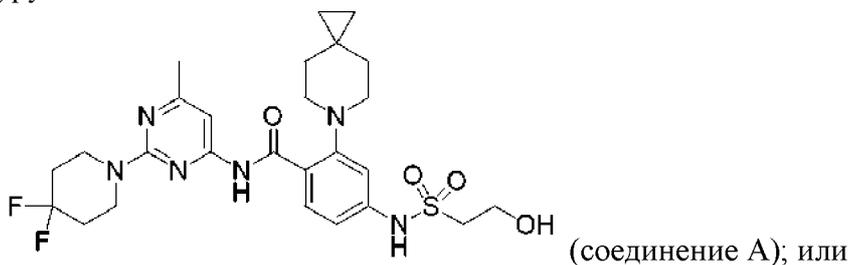
[00536] Практическое осуществление раскрытого в данном документе способа и отдельных его этапов может выполняться вручную и/или с помощью электронного оборудования или автоматизации, обеспечиваемой электронным оборудованием. Хотя процессы были описаны со ссылкой на конкретные варианты осуществления, специалист в данной области техники легко поймет, что могут быть использованы и другие способы выполнения действий, связанных со способами. Например, порядок различных этапов может быть изменен без отклонения от объема или сущности способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые отдельные этапы могут быть объединены, пропущены или подразделены на дополнительные этапы.

[00537] Использование терминов в единственном числе в контексте настоящего описания (особенно в контексте формулы изобретения) следует истолковывать как охватывающее как единственное, так и множественное число, за исключением случаев, когда указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для использования в качестве сокращенного метода индивидуального указания на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было указано в данном документе отдельно. Использование любых и всех примеров или примерных формулировок (например, «такой как»), представленных в настоящем документе, предназначено для лучшей иллюстрации раскрытия в настоящем документе и не является ограничением объема раскрытия в настоящем документе, если не указано иное. Никакие формулировки в описании не должны быть истолкованы как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практического осуществления раскрытия настоящего документа.

[00538] Все патенты, публикации и ссылки, цитированные в данном документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае противоречия между настоящим изобретением и включенными в него патентами, публикациями и ссылками настоящее изобретение должно иметь преимущественную силу.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль, гидрат, сольват или сокристалл соединения А, имеющие химическую структуру:



твердая форма соединения А, включая его кристаллические безводные формы, соль, сольват или сокристалл.

2. Соль, гидрат, сольват или сокристалл по п. 1, выбранные из хлористоводородной соли (соединение А в виде HCl), мезилатной соли (соединение А в виде MsA), тозилатной соли (соединение А в виде TsA), сульфатной соли (соединение А в виде сульфата), переменного гидрата (соединение А в виде переменного гидрата), сольвата тетрагидрофурана (соединение А в виде ТГФ), сольвата этанола (соединение А в виде этанола), сольвата 1-пропанола (соединение А в виде 1-пропанола), сольвата изопропилового спирта (соединение А в виде IPA), сольвата метанола (соединение А в виде метанола), сольвата изопропилацетата (соединение А в виде IPAс), сольвата ацетона (соединение А в виде ацетона), сольвата циклопентил-метилового простого эфира (соединение А в виде CPME), сольвата диоксана (соединение А в виде диоксана), сольвата этилацетата (соединение А в виде EtOAc), сольвата ацетонитрила (соединение А в виде MeCN), сольвата метил-трет-бутилового простого эфира (соединение А в виде MTBE), сольвата толуола (соединение А в виде толуола), додецилсульфата (соединение А в виде додецилсульфата), сольватгидрата диметилформамида (DMF) (соединение А в виде гидрата DMF), сольвата диметилацетамида (DMAC) (соединение А в виде DMAC), монобезилатгидрата (соединение А в виде безилатгидрата), сокристалла кофеина (соединение А в виде кофеина), сокристалла лимонной кислоты (соединение А в виде лимонной кислоты), сокристалла сахарина (соединение А в виде сахарина), сокристалла L-винной кислоты (соединение А в виде L-винной кислоты) или сокристалла мочевины (соединение А в виде мочевины); или их твердой формы.

3. Твердая форма соединения А в виде HCl по п. 2.

4. Твердая форма соединения А в виде HCl по п. 3, которая является кристаллической формой 1, характеризующейся пиками  $^{19}\text{F}$  ЯМР в твердом состоянии при  $-91$  и  $-103 \pm 0,5$  ppm.

5. Кристаллическая форма 1 соединения А в виде HCl по п. 4, дополнительно характеризующаяся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при  $7,5$ ,  $16,9$  и  $20,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с применением Cu K $\alpha$ -излучения.

6. Кристаллическая форма 1 соединения А в виде HCl по п. 5, дополнительно характеризующаяся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при  $12,8$ ,  $18,2$ ,

22,7, 23,6, 24,8 и  $26,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с применением  $\text{Cu K}\alpha$ -излучения.

7. Кристаллическая форма 1 соединения А в виде  $\text{HCl}$  по п. 6, дополнительно характеризующаяся пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы при 10,9, 14,5, 15,7, 15,9, 19,8, 20,6, 21,6, 23,2, 26,1 и  $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$  с применением  $\text{Cu K}\alpha$ -излучения.

8. Кристаллическая форма 1 соединения А в виде  $\text{HCl}$  по любому из пп. 4-7, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, такую как по существу показано на фигуре 1.

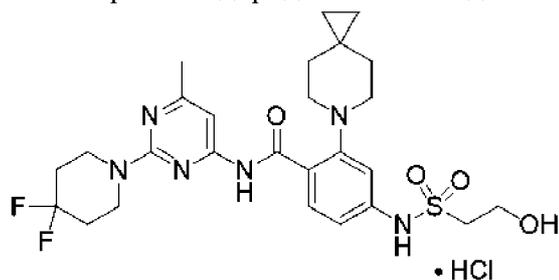
9. Кристаллическая форма 1 соединения А в виде  $\text{HCl}$  по любому из пп. 4-8, имеющая эндотермический переход при от  $268,5^\circ\text{C}$  до  $274,5^\circ\text{C}$ , как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

10. Кристаллическая форма 1 соединения А в виде  $\text{HCl}$  по п. 9, в которой эндотермический переход происходит при  $271,5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ .

11. Кристаллическая форма 1 соединения А в виде  $\text{HCl}$  по п. 10, имеющая термогравиметрический анализ (ТГА), такой как по существу показано на фигуре 2.

12. Кристаллическая форма 1 соединения А в виде  $\text{HCl}$  по любому из пп. 4-11, имеющая монокристаллическую структуру, такую как по существу показано на фигуре 5.

13. Хлористоводородная соль соединения А по п. 2, имеющая структуру:



(соединение А в виде  $\text{HCl}$ ).

14. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения А в виде  $\text{HCl}$  по любому из пп. 2-12 или соль  $\text{HCl}$  соединения А по п. 13 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. Способ лечения субъекта, страдающего заболеванием, опосредованным ингибированием KIF18A, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 14.

16. Способ по п. 15, в котором заболевание, опосредованное ингибированием KIF18A, представляет собой рак, выбранный из рака яичников, рака молочной железы, рака легких или рака эндометрия.

17. Способ по п. 15, в котором у субъекта произошел рецидив или он невосприимчив к по меньшей мере одной линии системной химиотерапии.

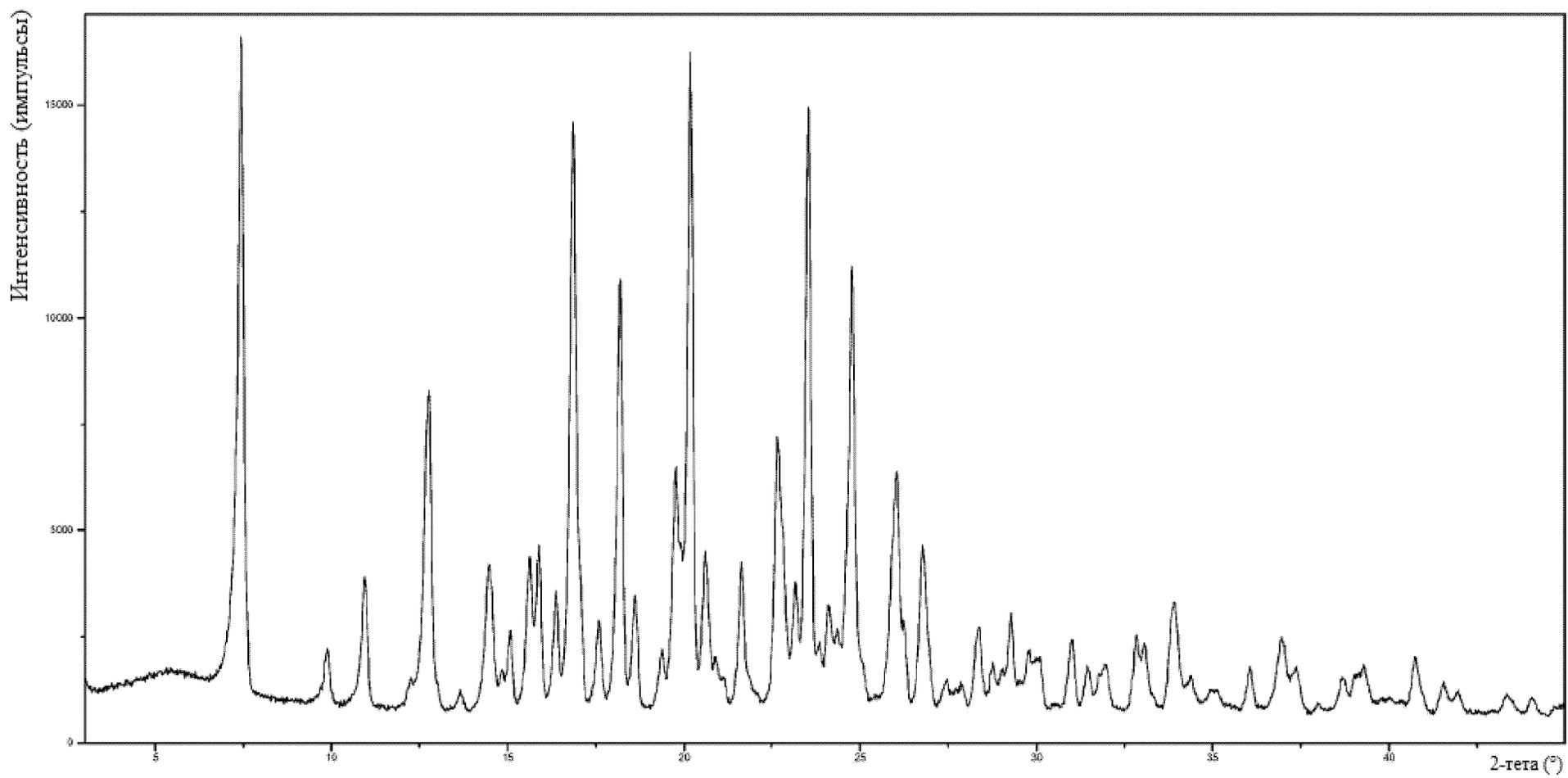
18. Способ по п. 16, в котором рак содержит клетки, которые являются положительными в отношении инактивированного гена TP53 и/или положительными по меньшей мере в отношении одного из (i) инактивированного гена Rb, (ii) амплифицированного гена CCNE1 или продукта сверхэкспрессированного гена CCNE1, (iii) инактивированного гена BRCA или (iv) их комбинации.

19. Способ получения соединения А в виде соли HCl или его твердой формы по п. 2, включающий объединение хлористоводородной кислоты, соединения А и подходящего растворителя с образованием соединения А в виде HCl или его твердой формы.

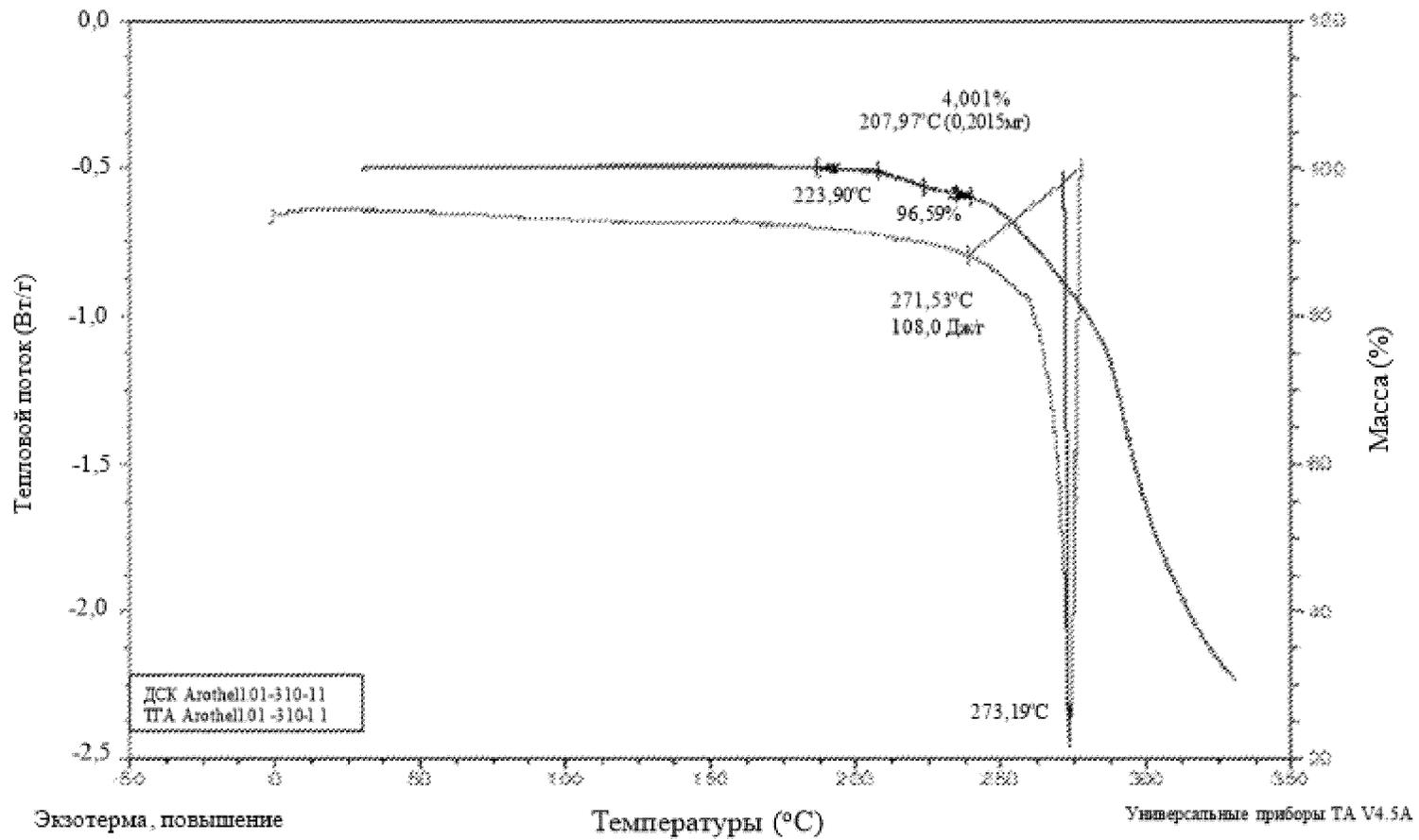
20. Способ по п. 19, в котором подходящий растворитель выбран из ацетонитрила/воды, ацетонитрила/1,4-диоксана, тетрагидрофурана/воды, N-метил-2-пирролидона/этанола или ацетона/воды.

По доверенности

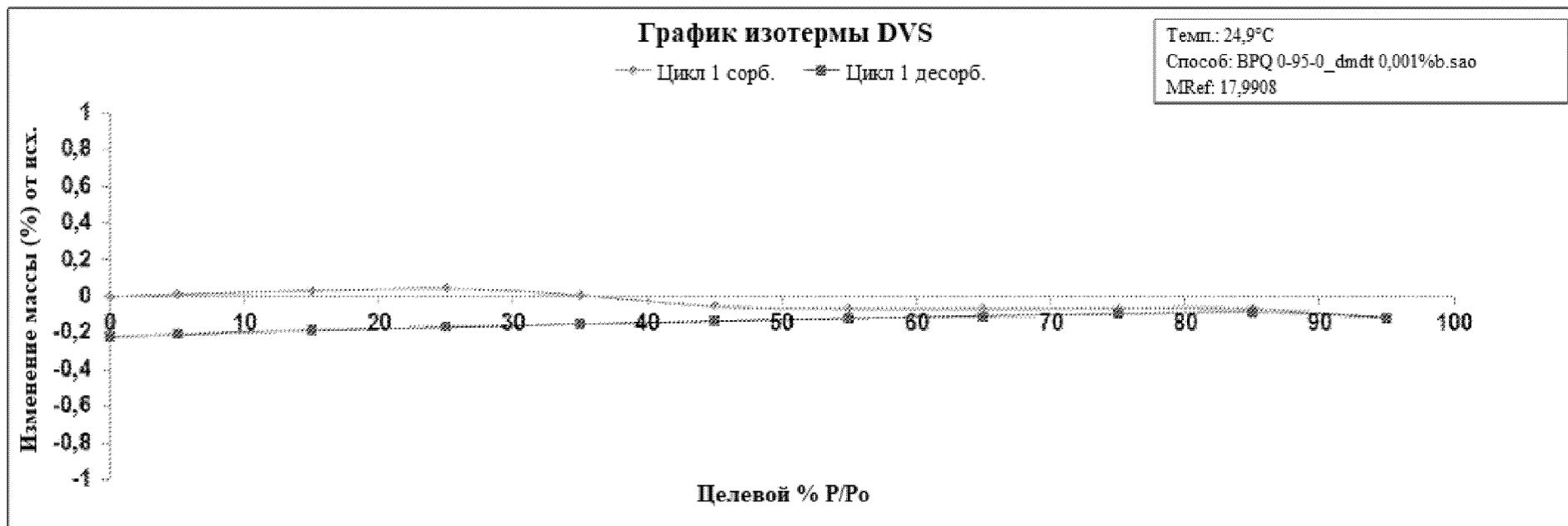
ФИГ. 1



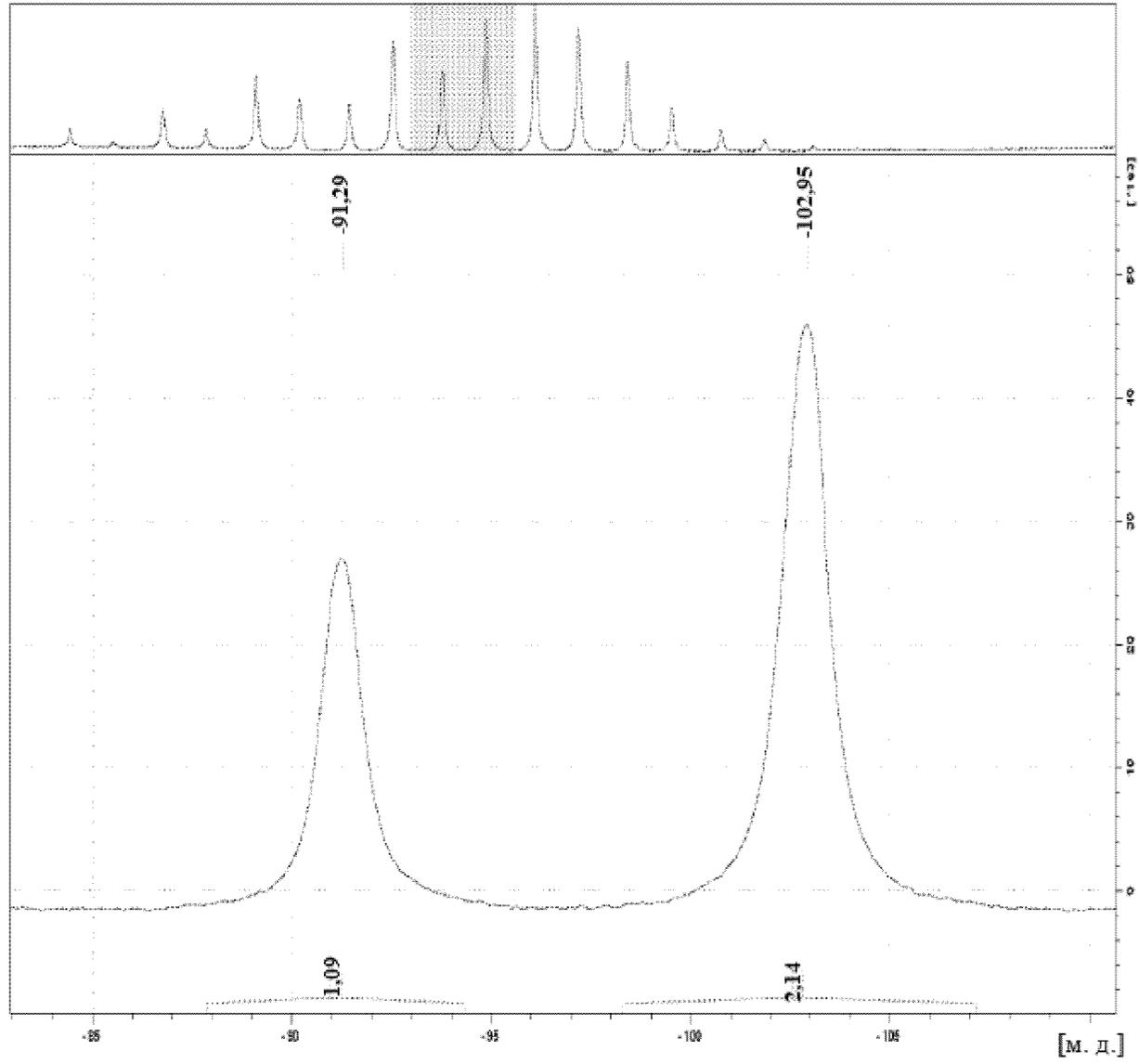
Фиг. 2



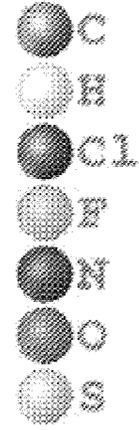
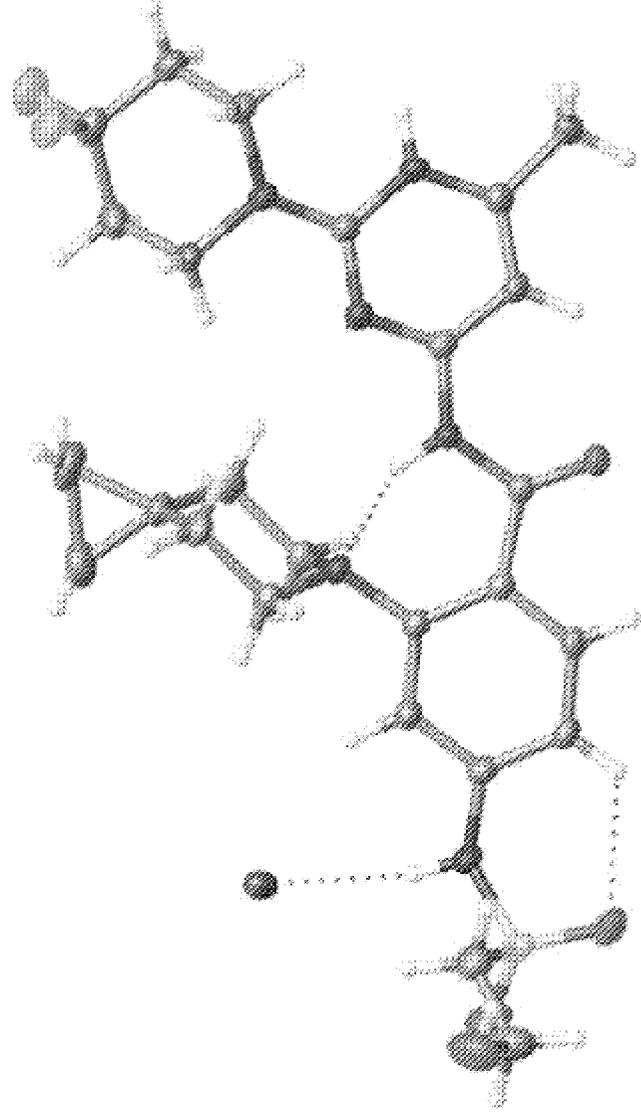
Фиг. 3



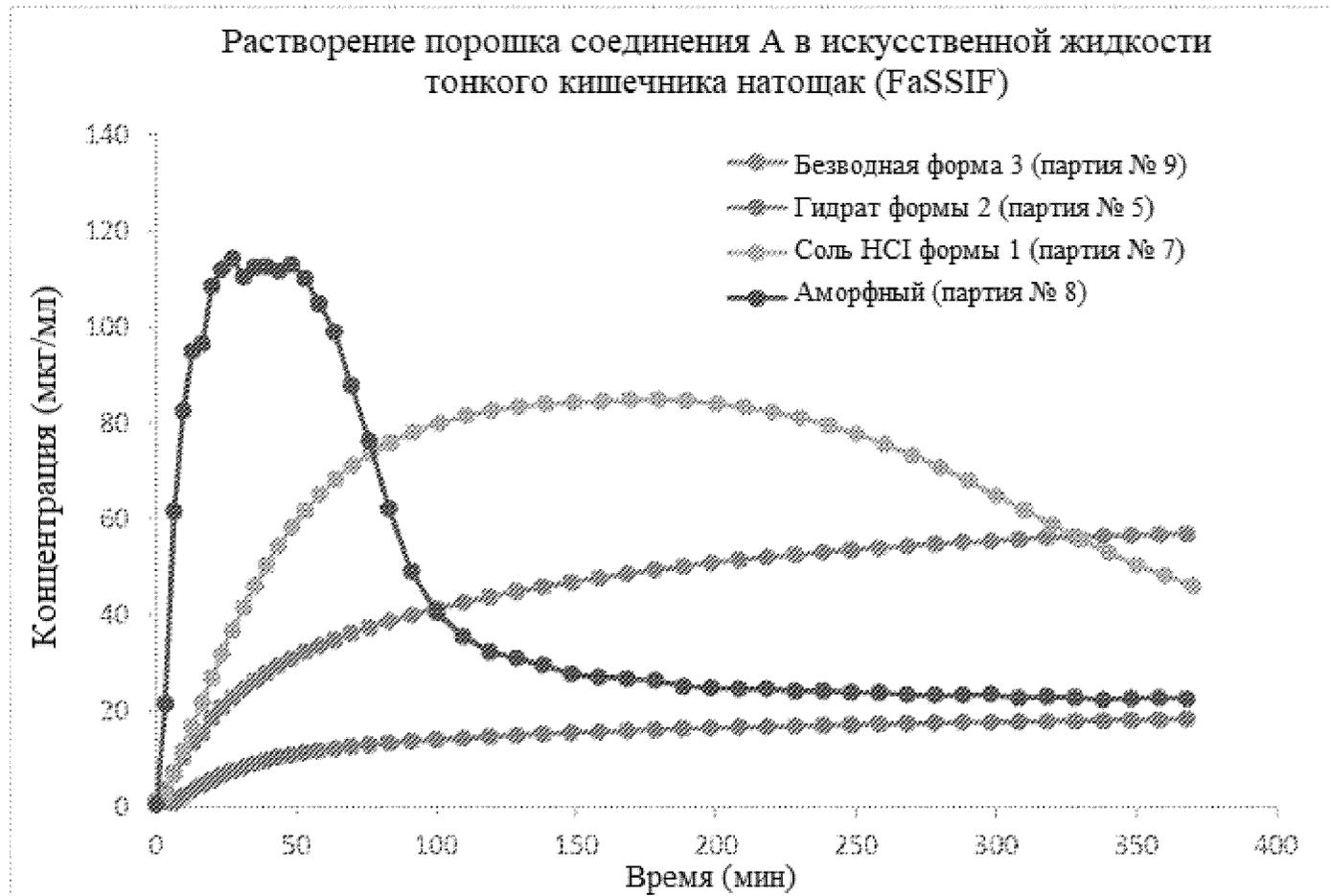
ФИГ. 4



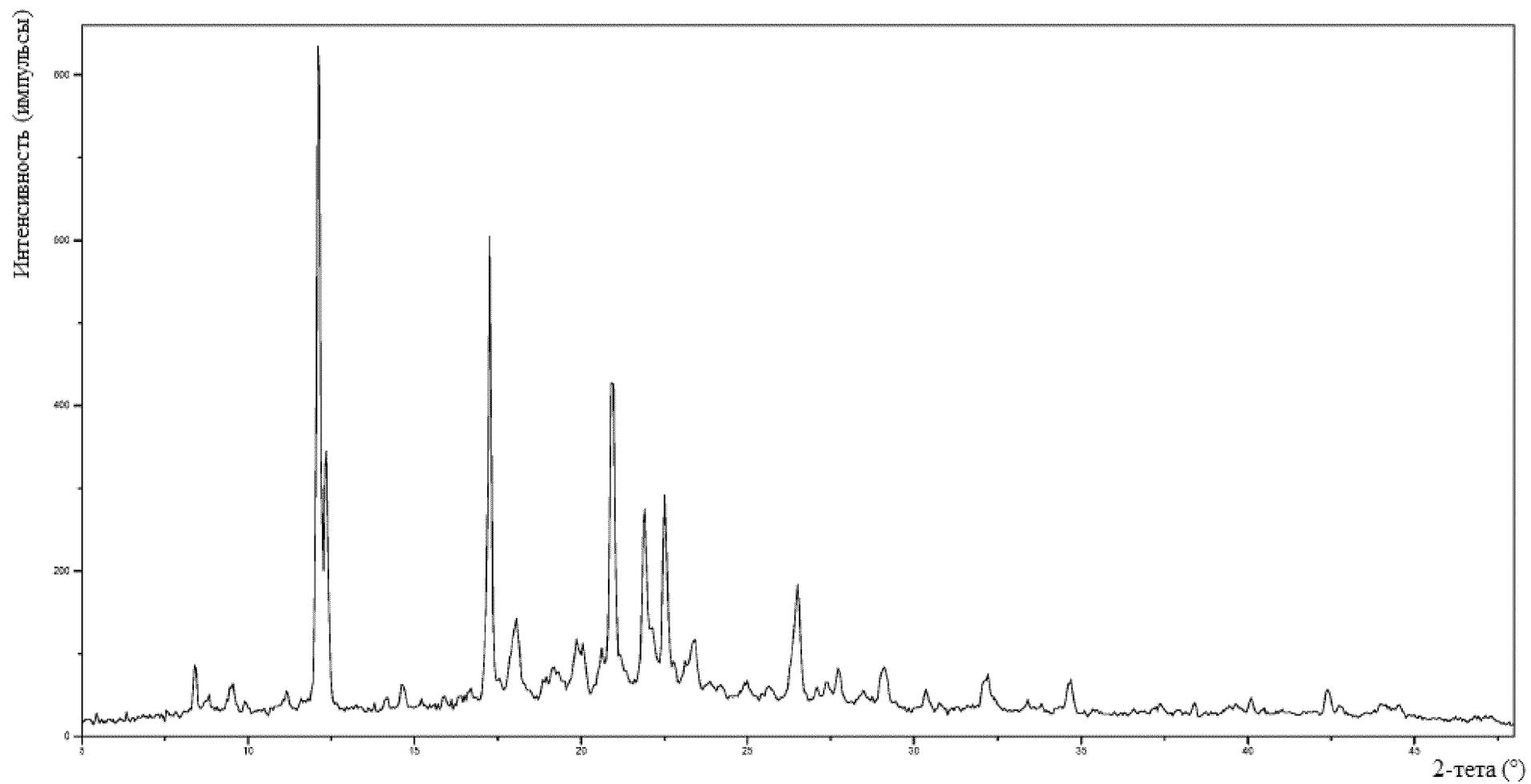
Фиг. 5



**Фиг. 6**

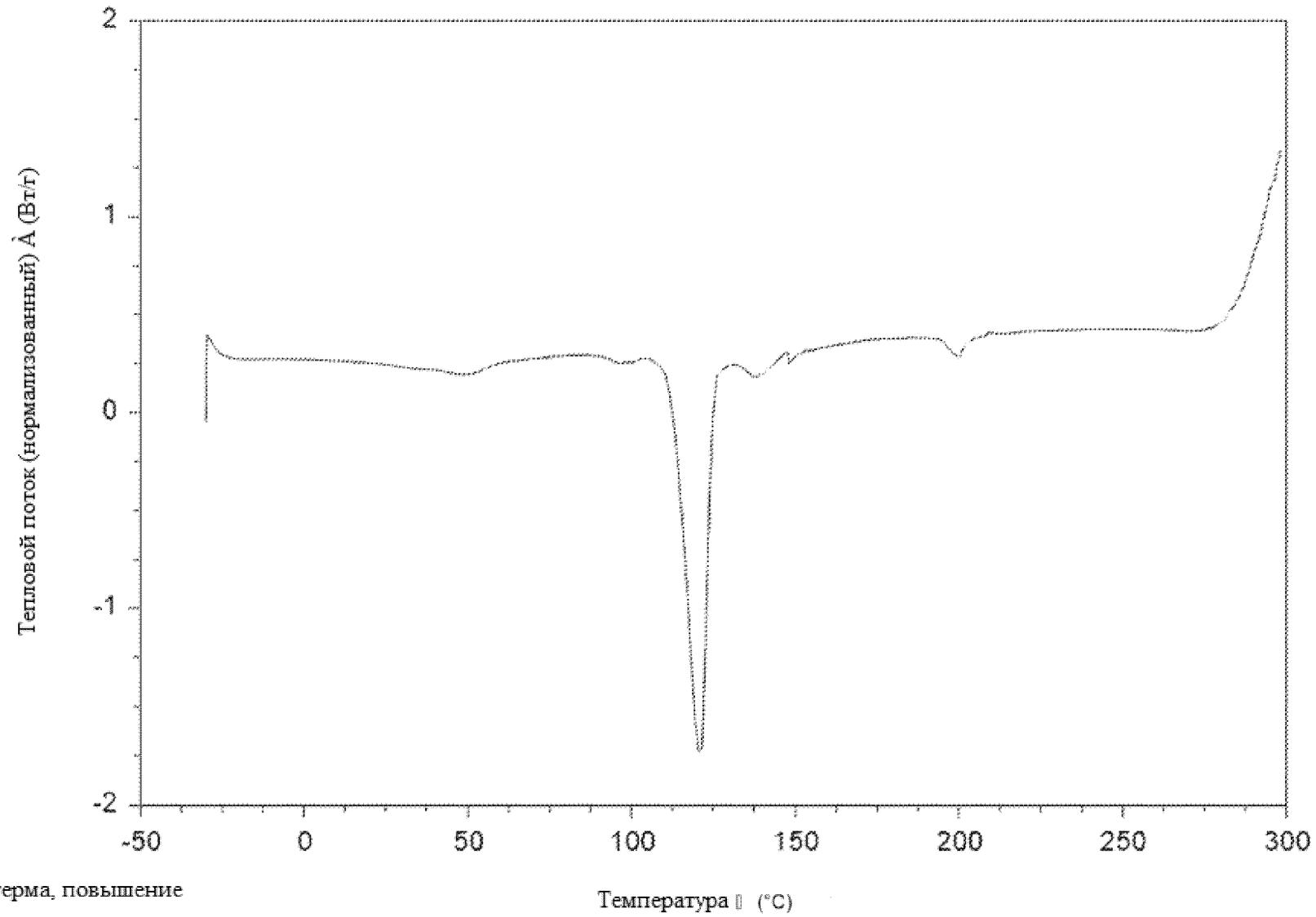


**Фиг. 7**



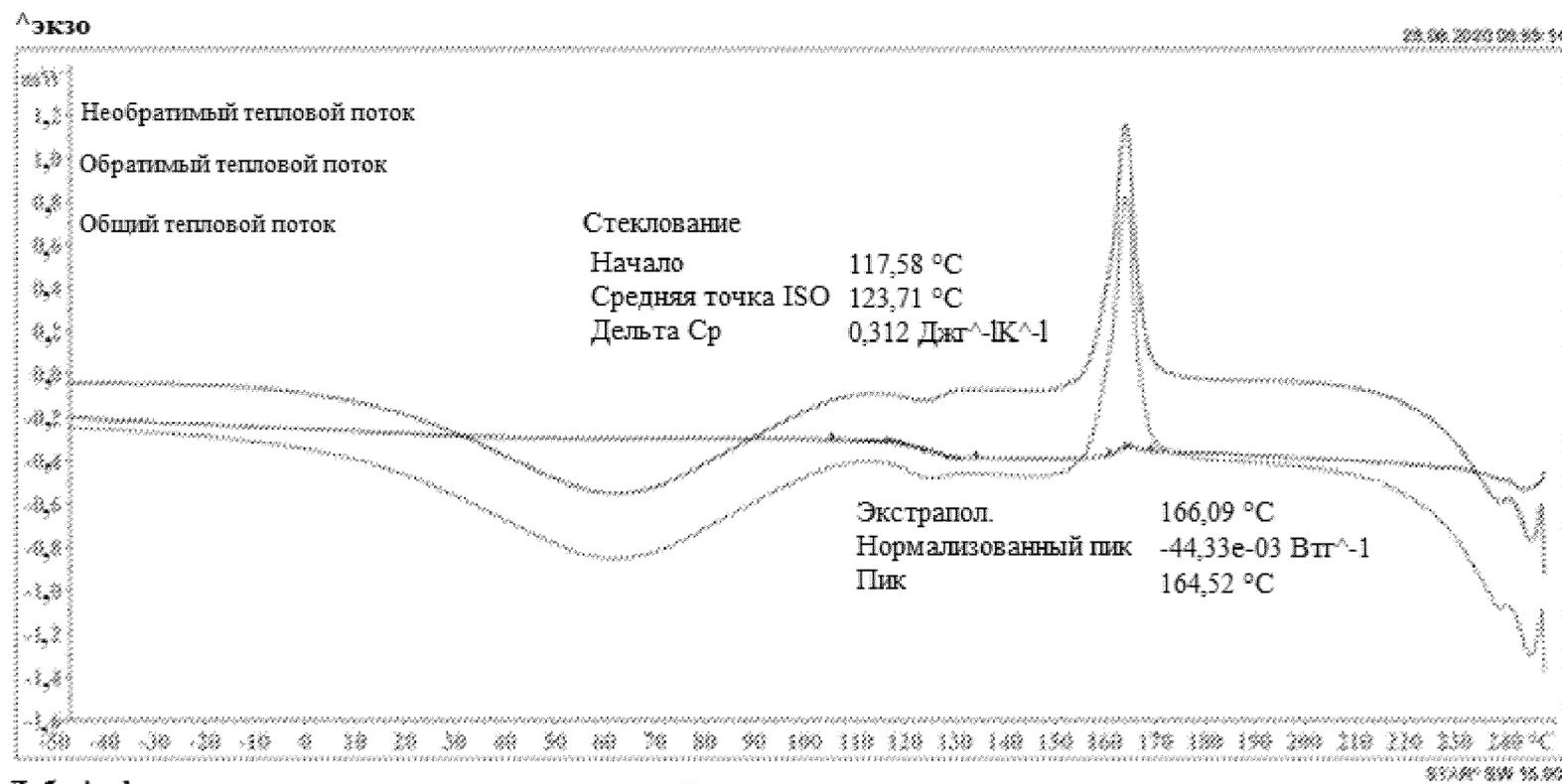
7/96

Фиг. 8



Экзотерма, повышение

Фиг. 9

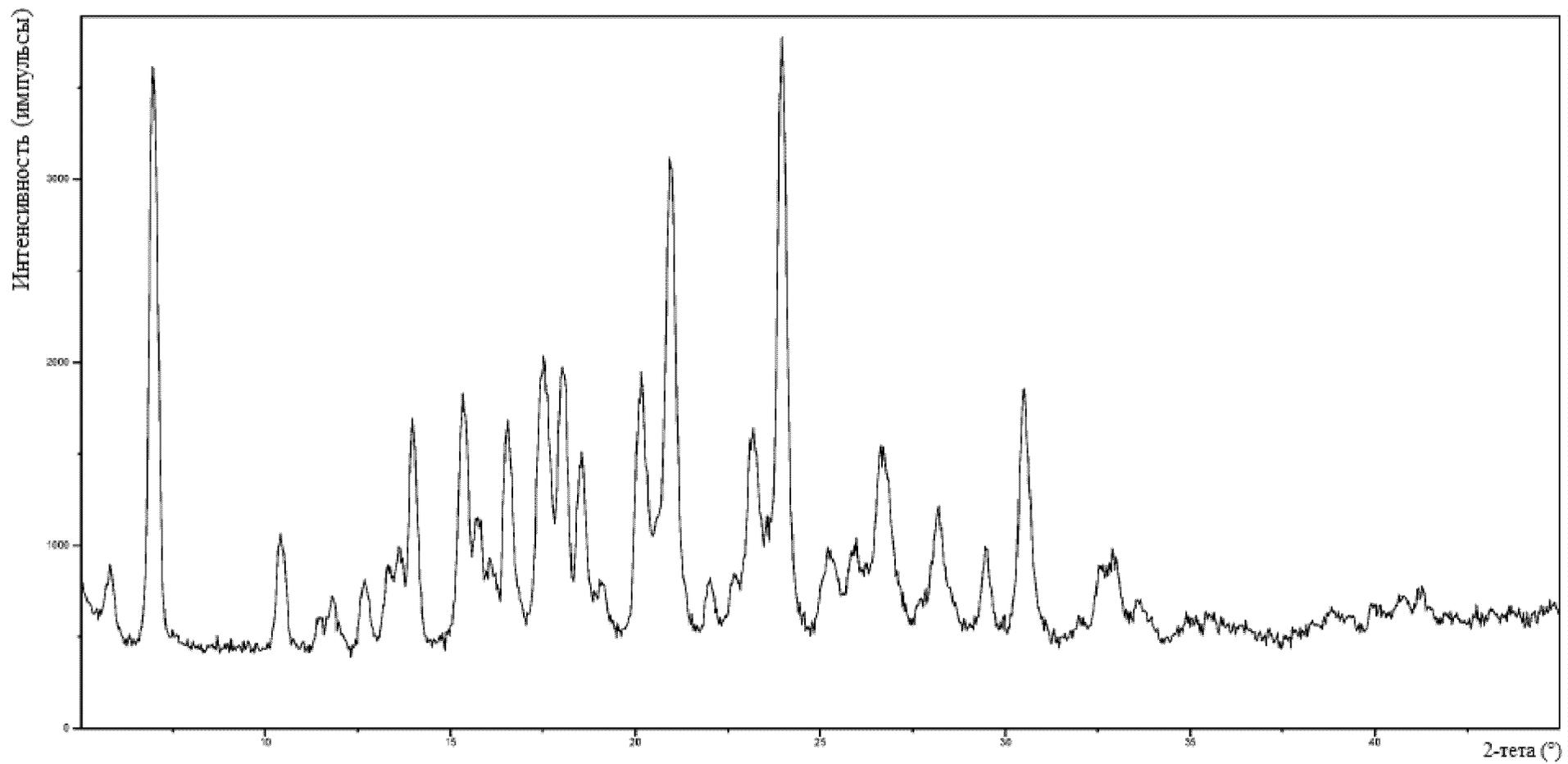


Лаб.: jnelson

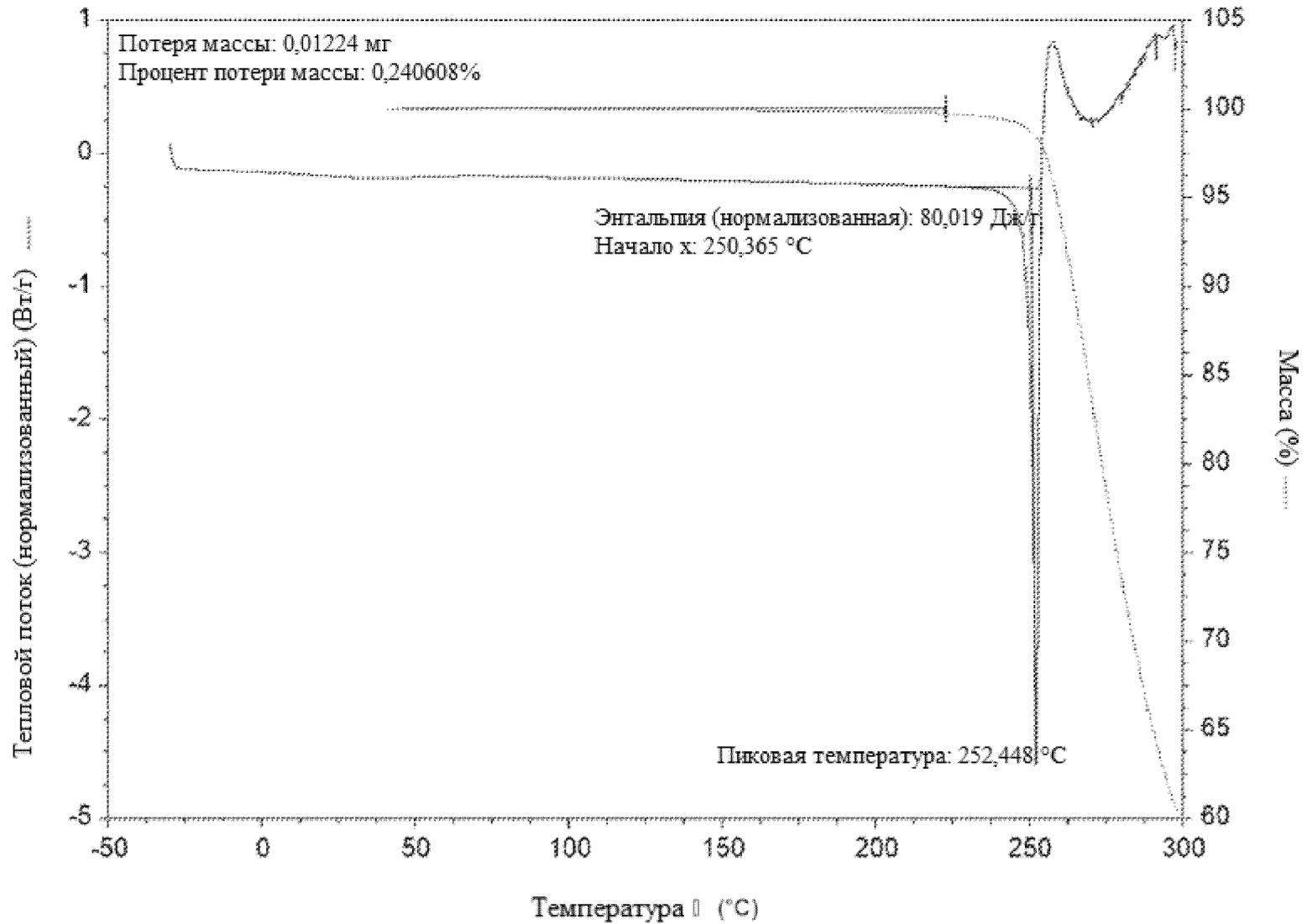
Не подписано

03/04/2003 09:55:54

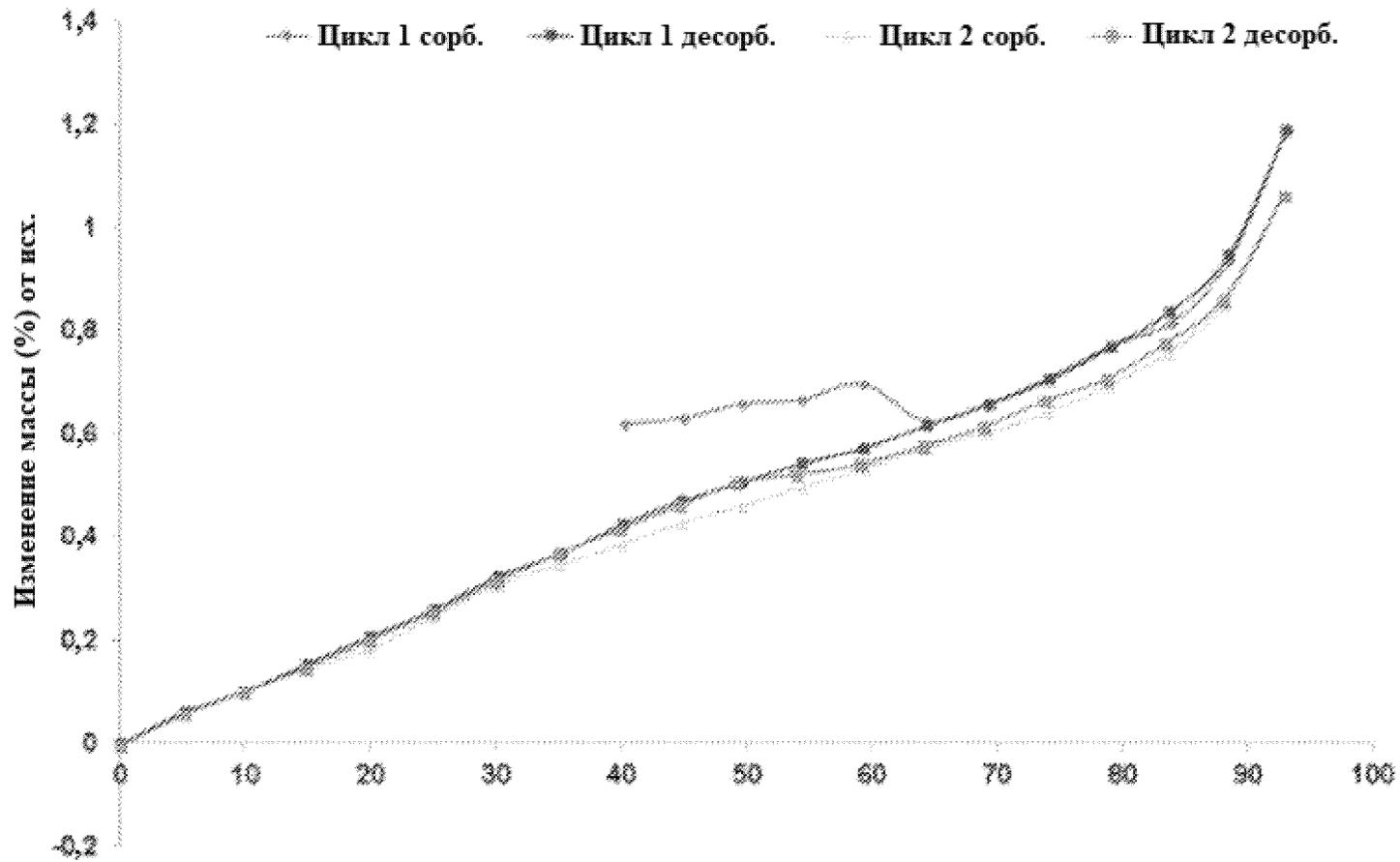
**Фиг. 10**



Фиг. 11



Фиг. 12



DVS Сорбционный раствор

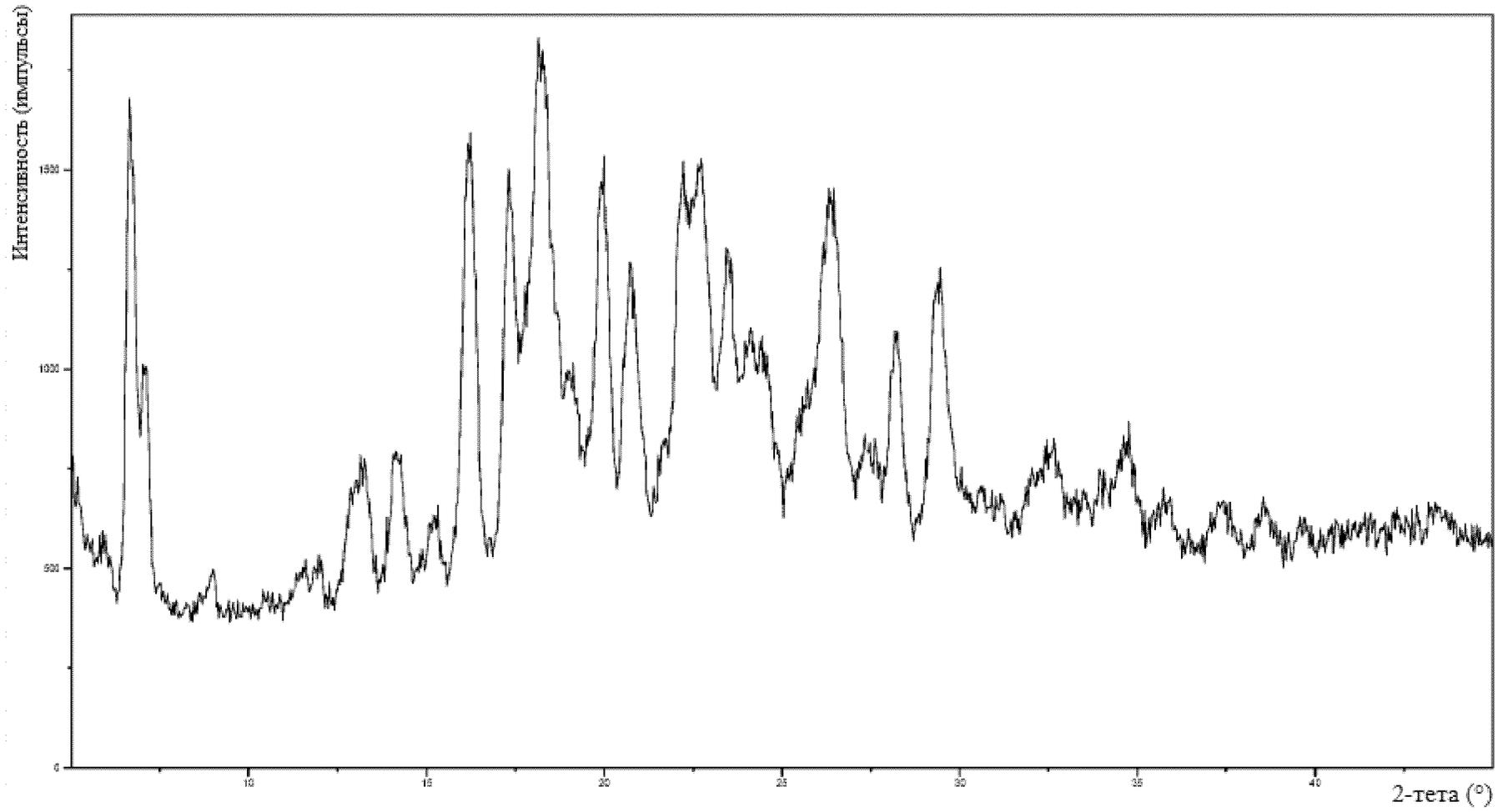
Образец % P/Po

© Surface Measurement Systems  
Ltd UK 1996-2017

12/96

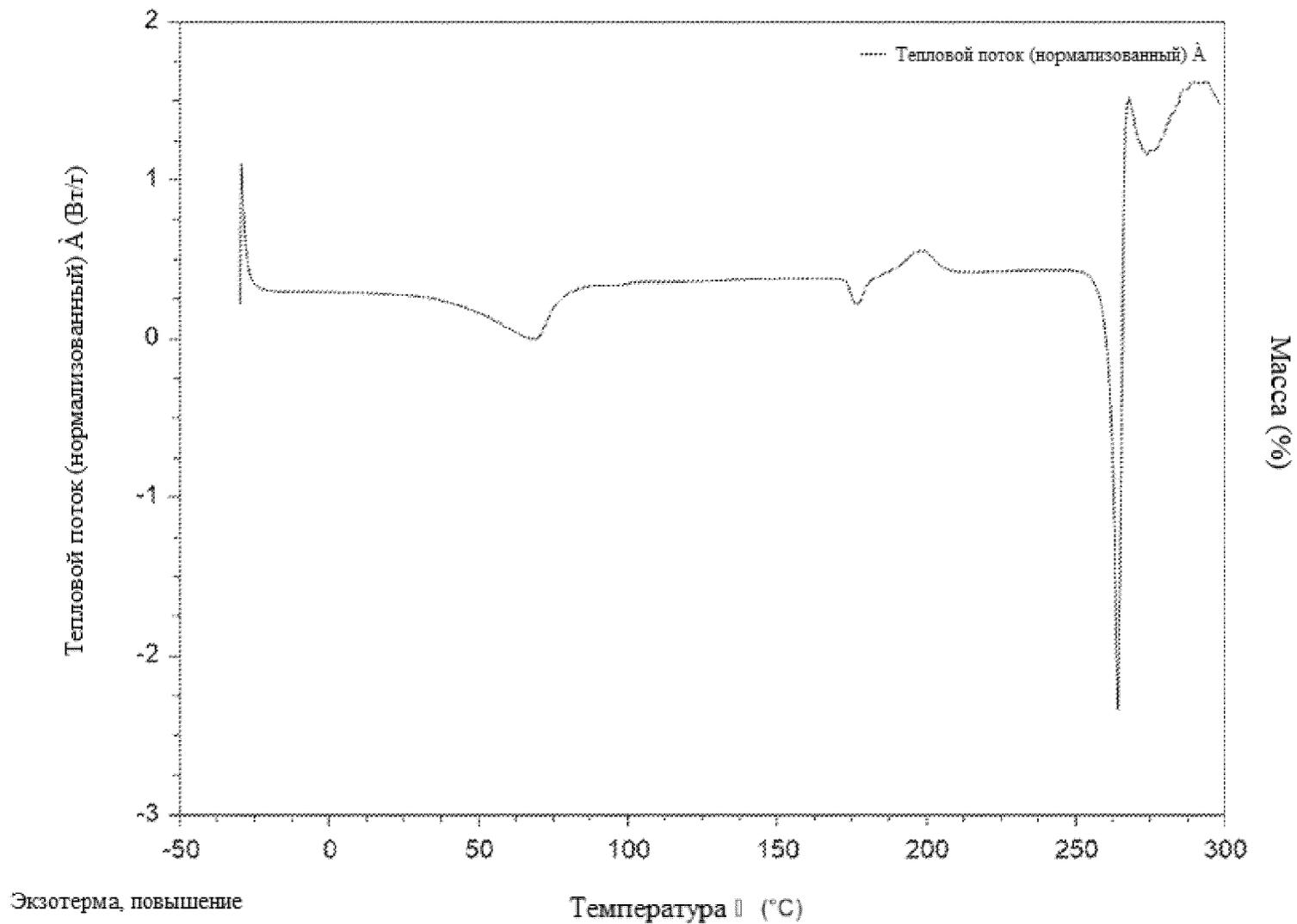


Фиг. 14

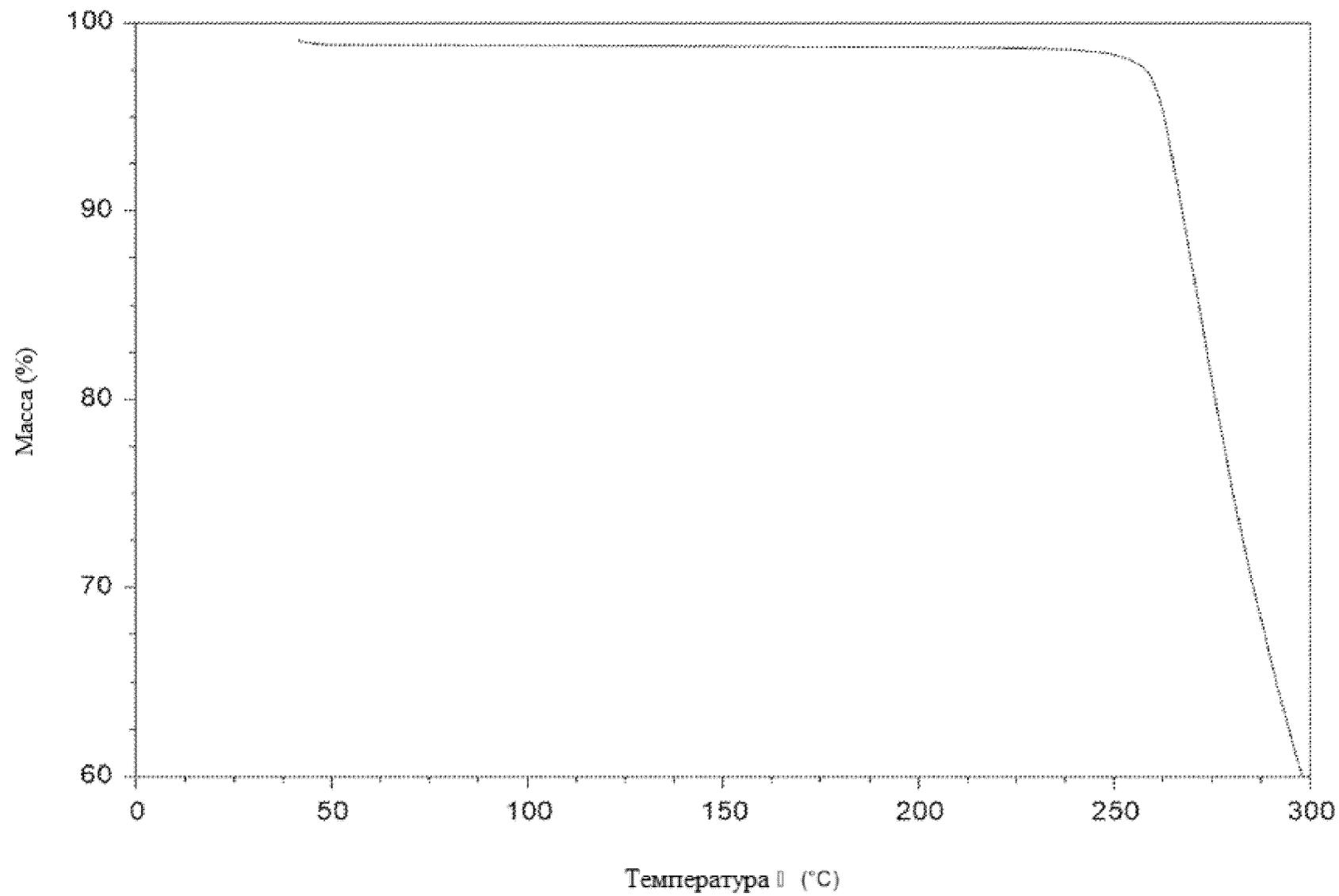


14/96

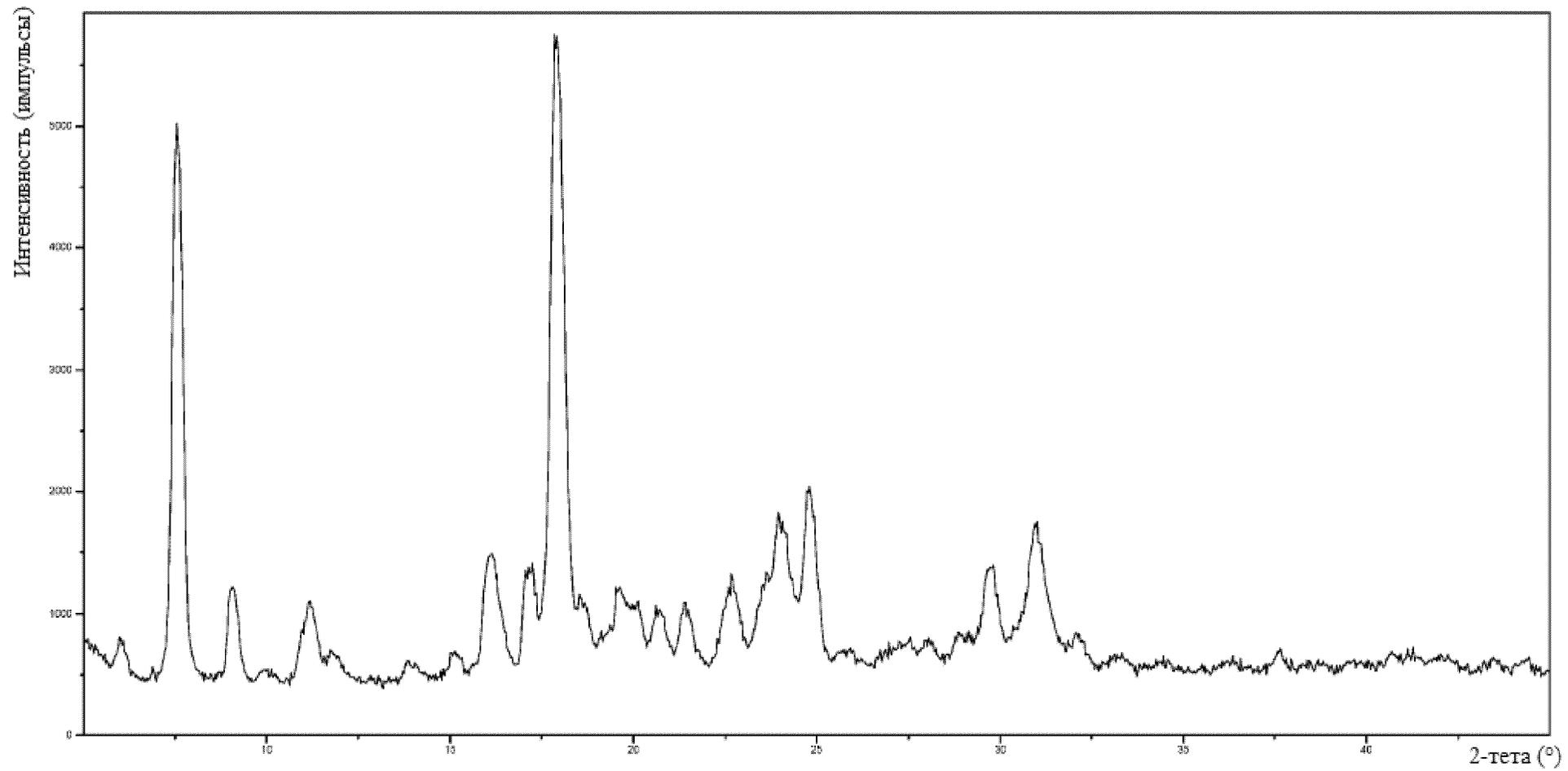
Фиг. 15



**Фиг. 16**

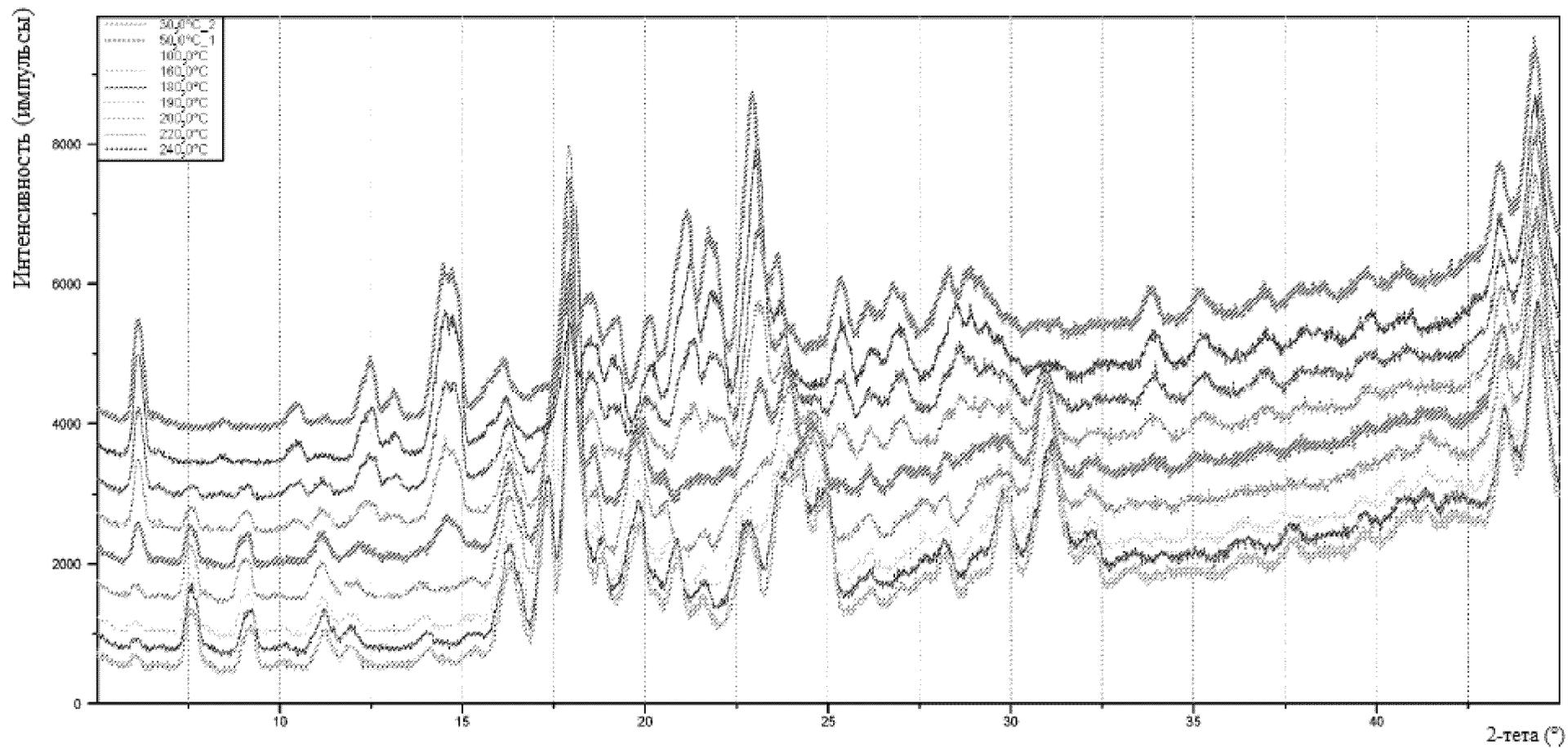


Фиг. 17

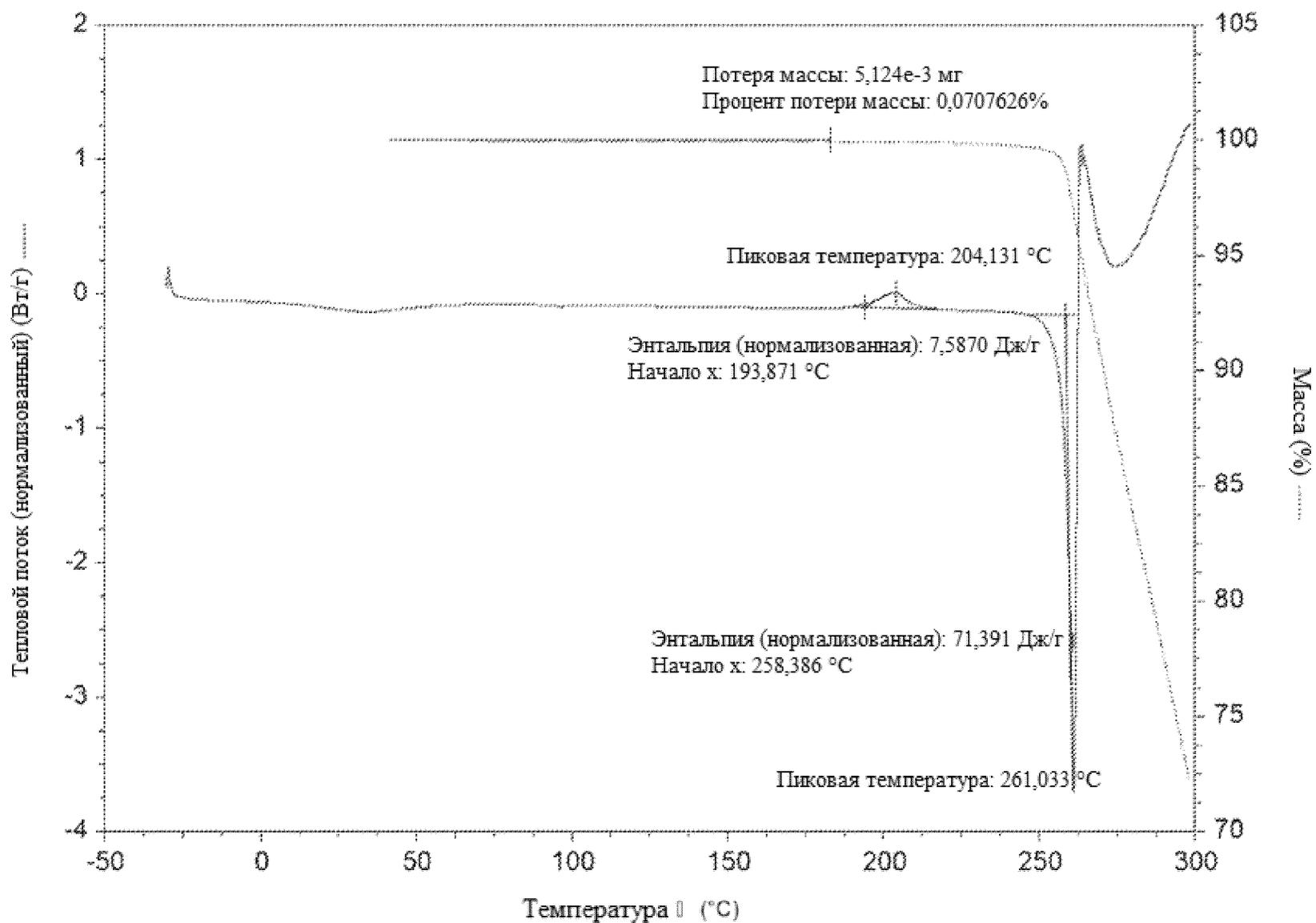


17/96

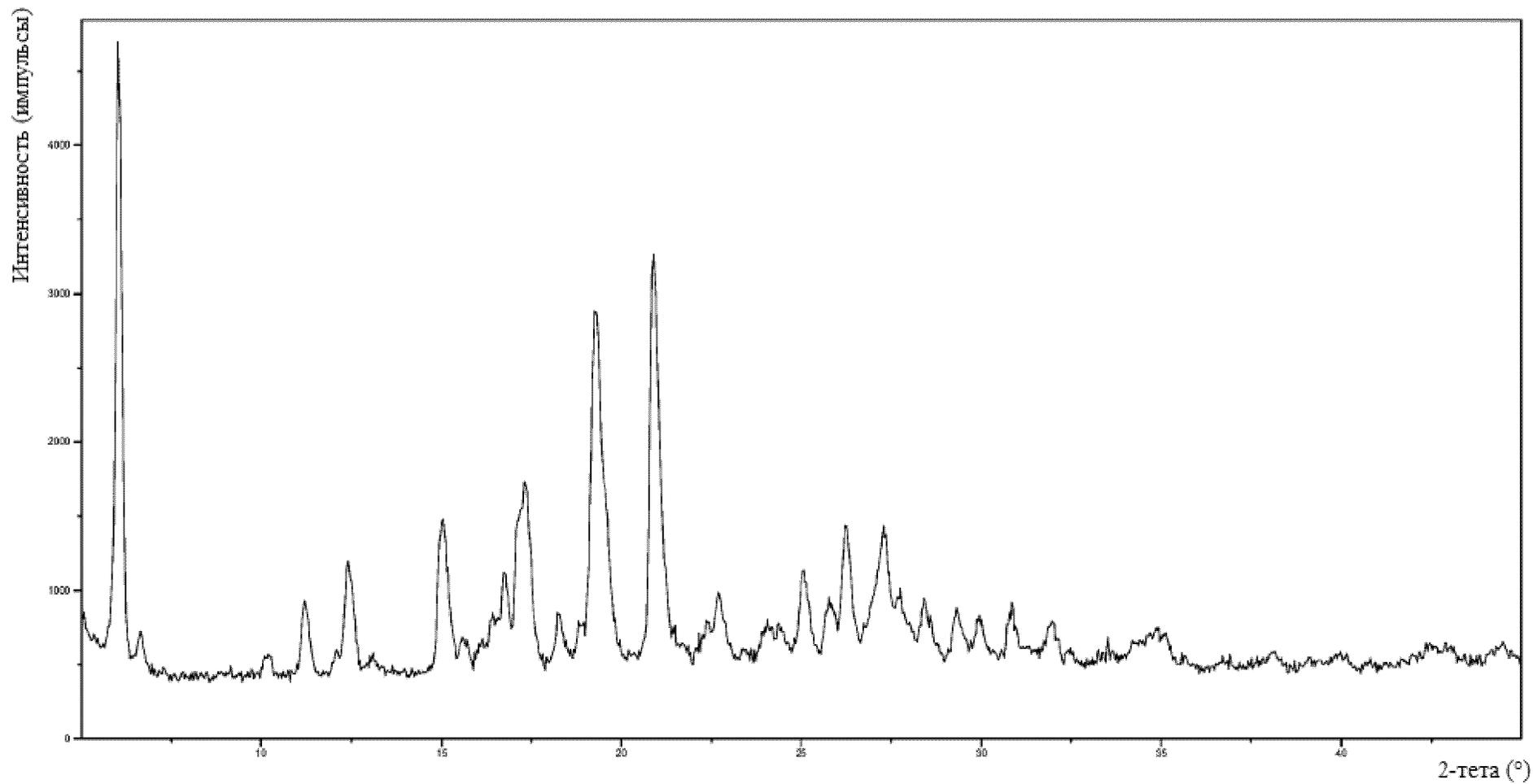
Фиг. 18



Фиг. 19

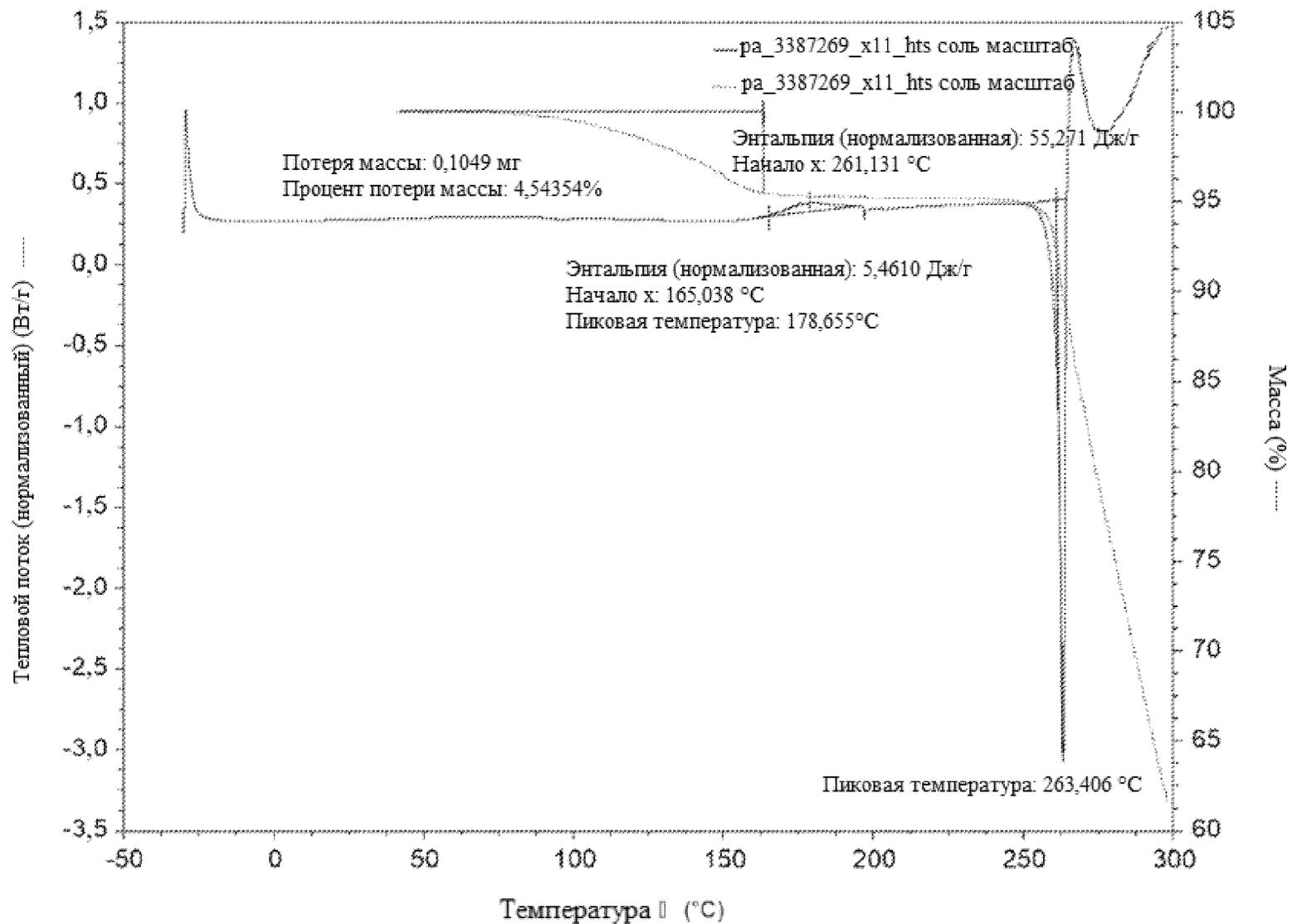


**Фиг. 20**

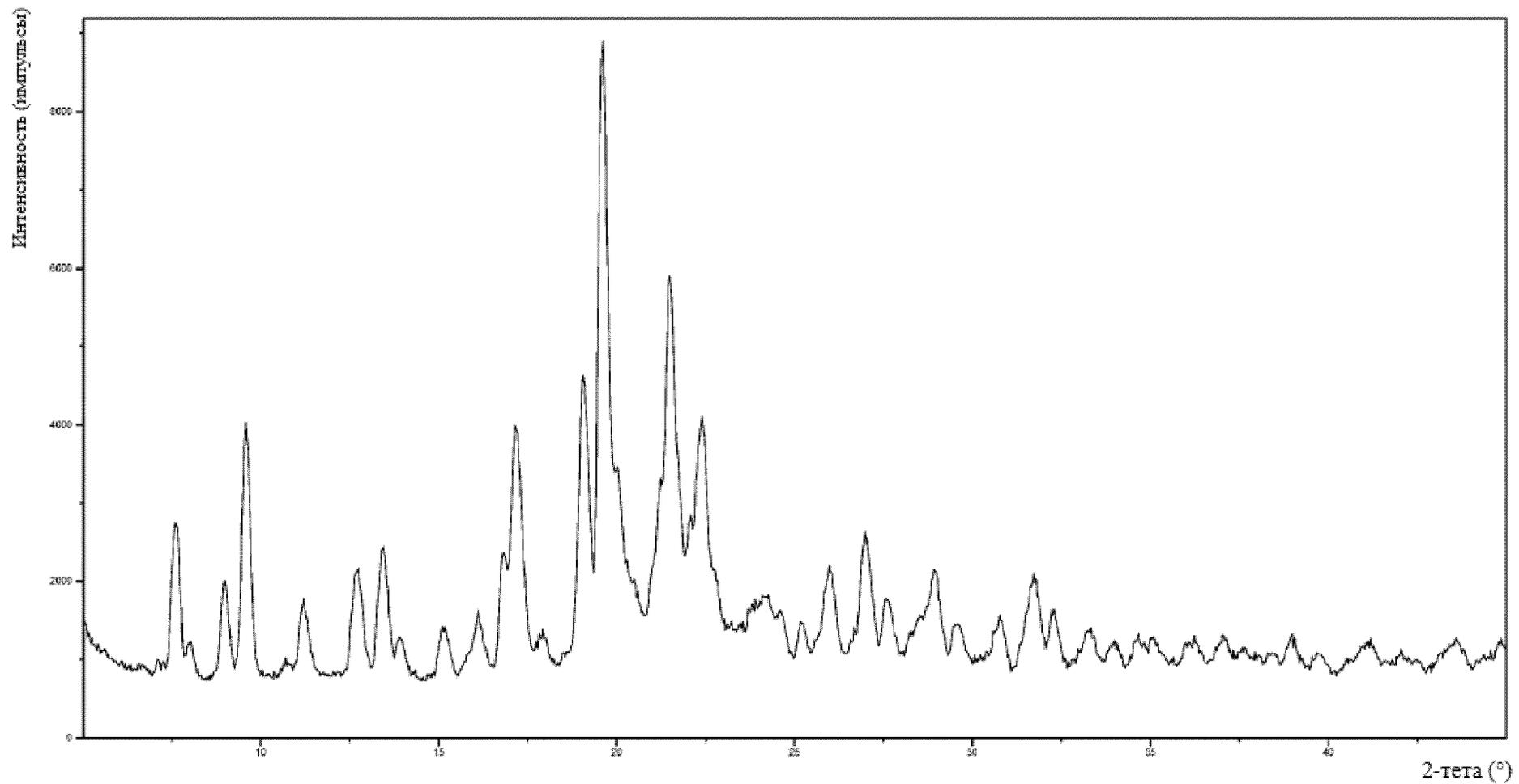


20/96

Фиг. 21

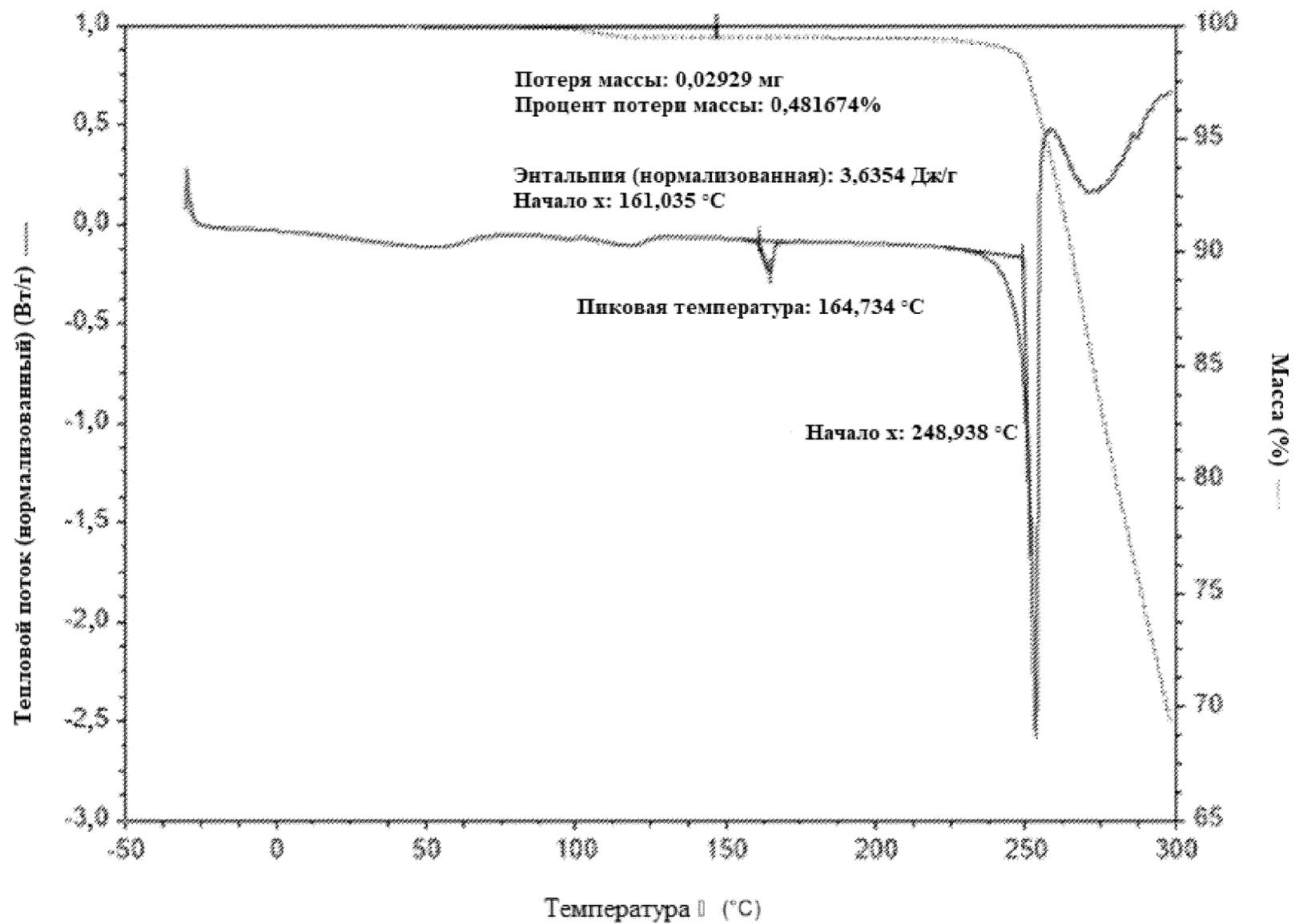


**ФИГ. 22**

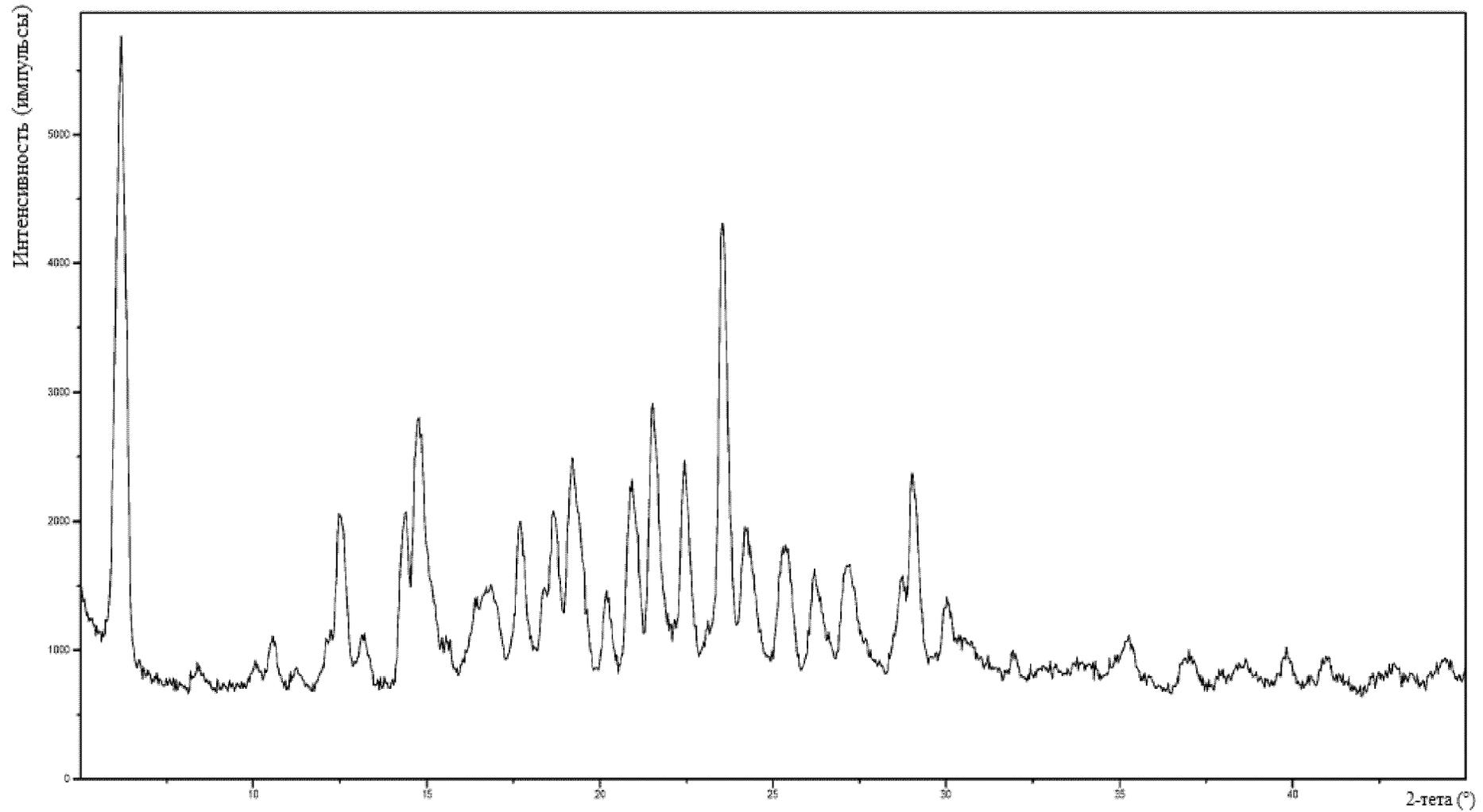


22/96

Фиг. 23

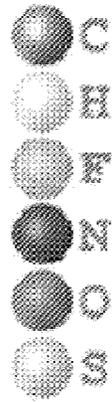


ФИГ. 24А



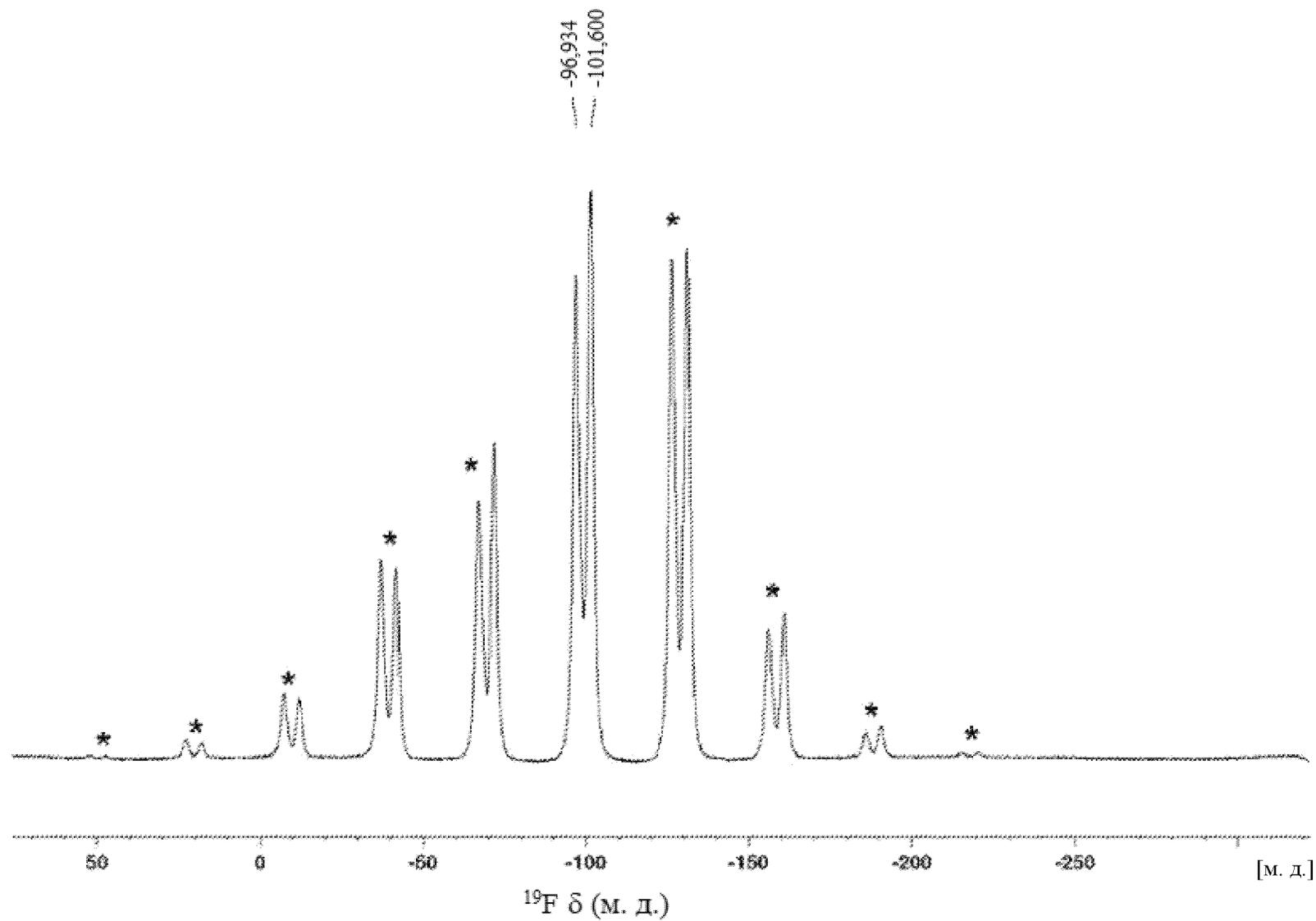
24/96

ФИГ. 24В

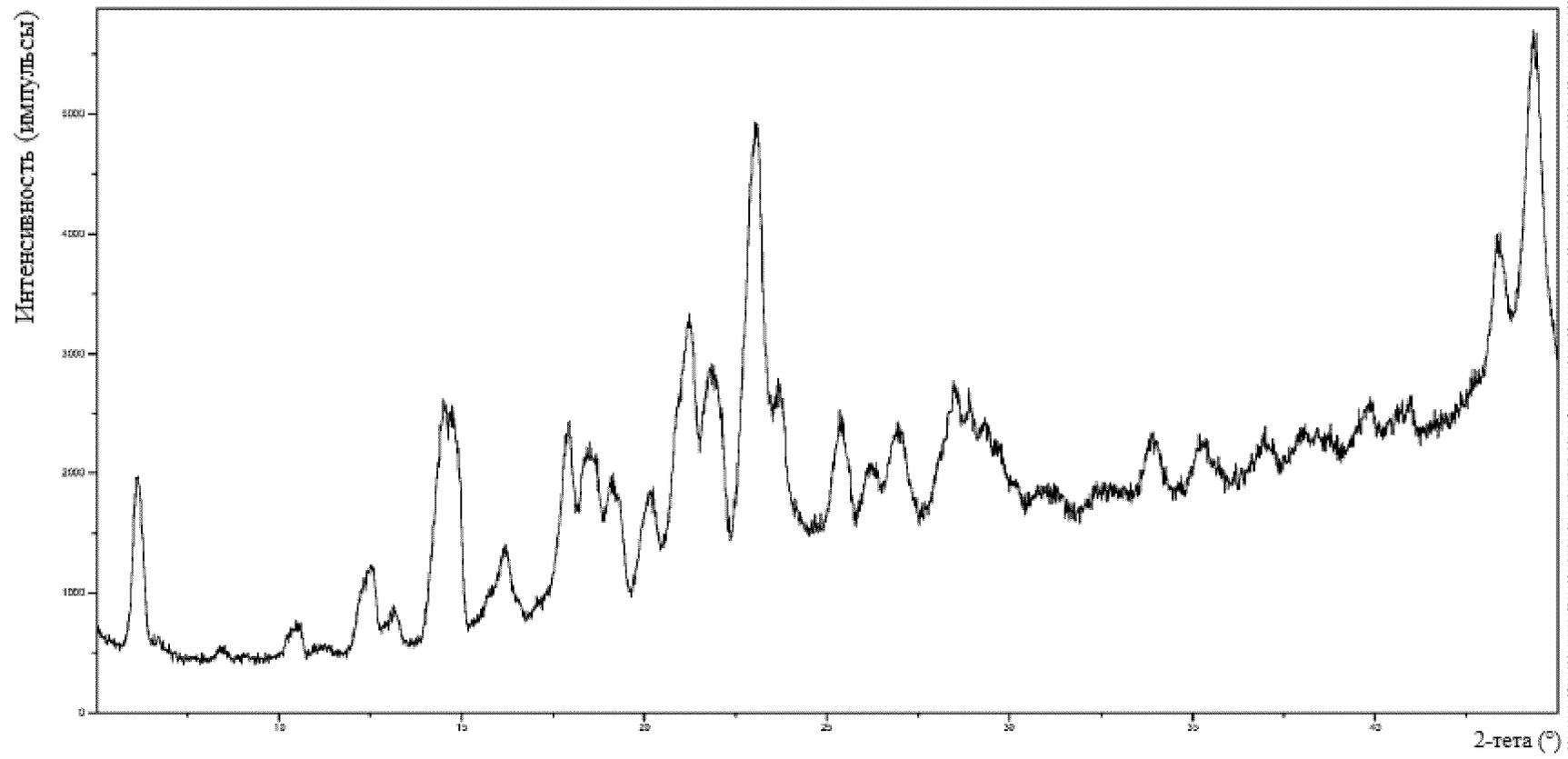




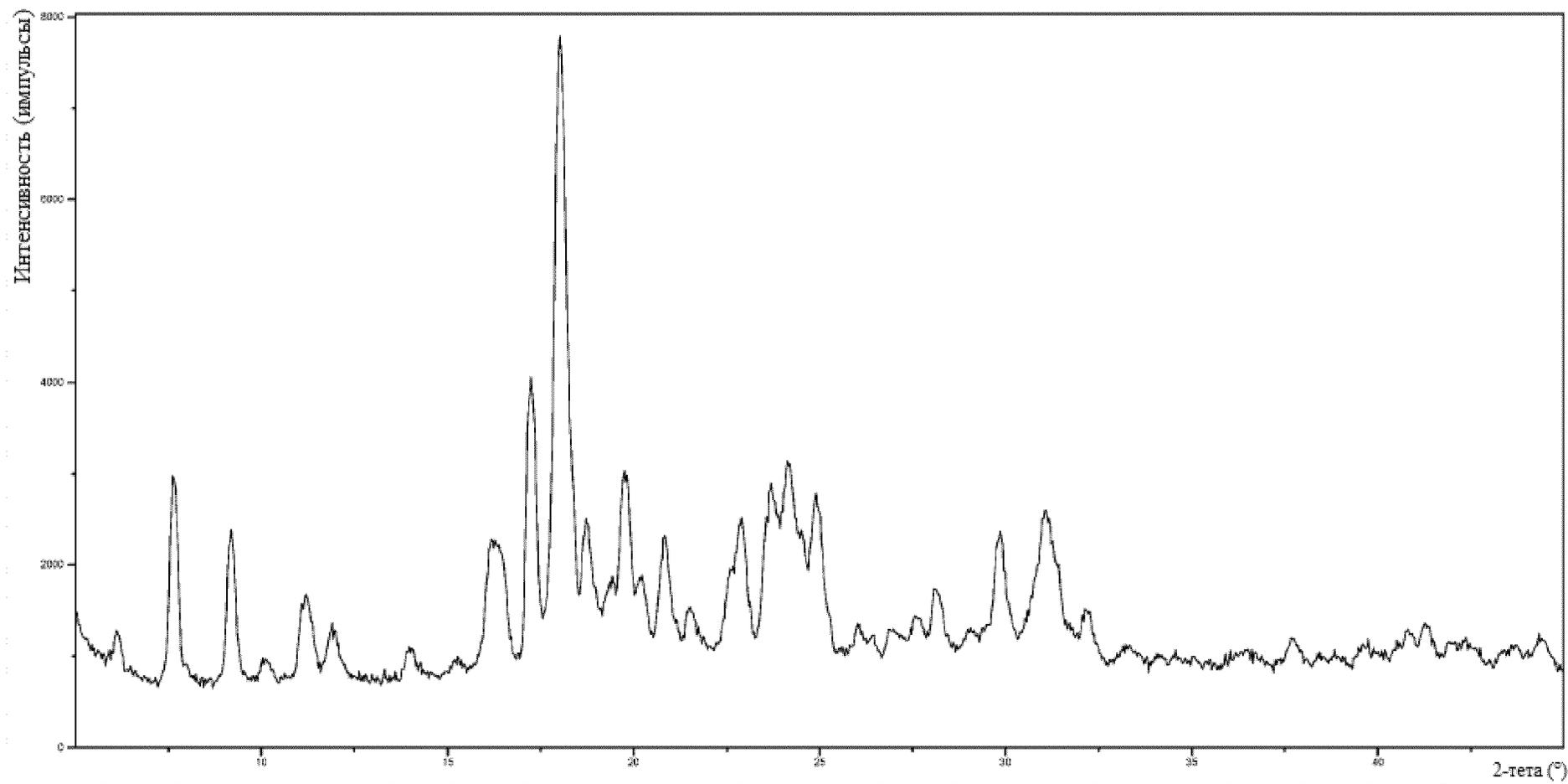
Фиг. 26



Фиг. 27

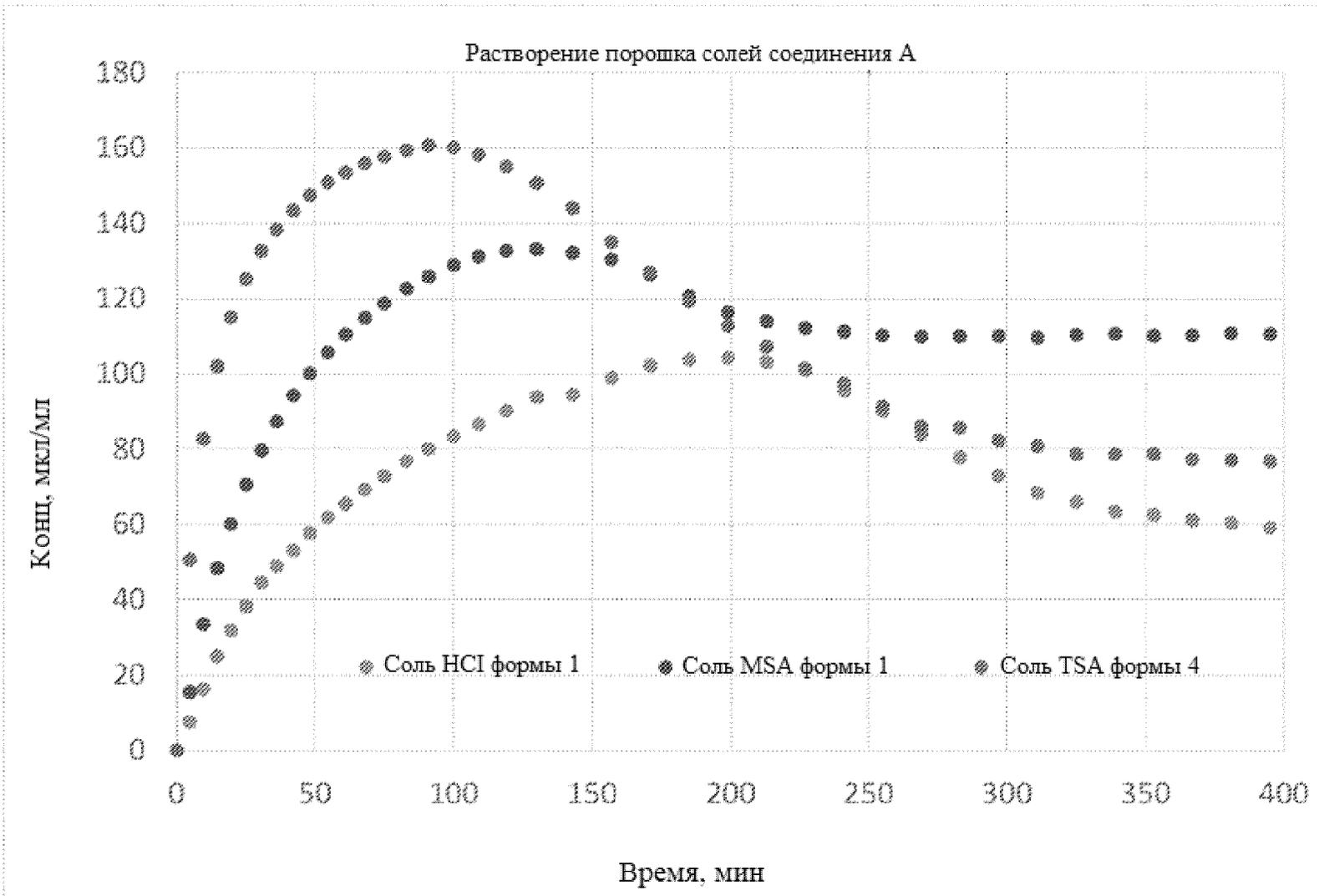


Фиг. 28

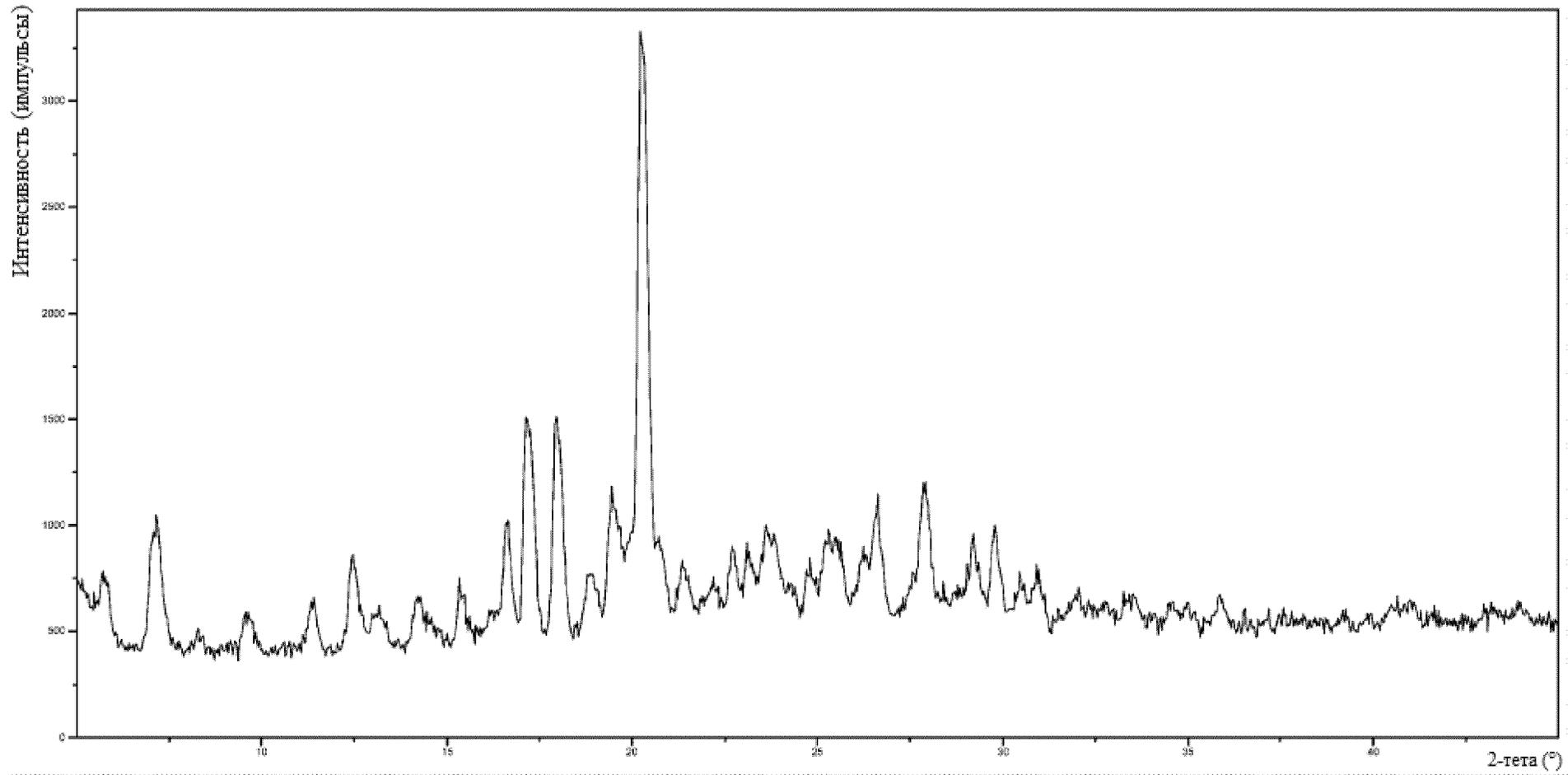


29/96

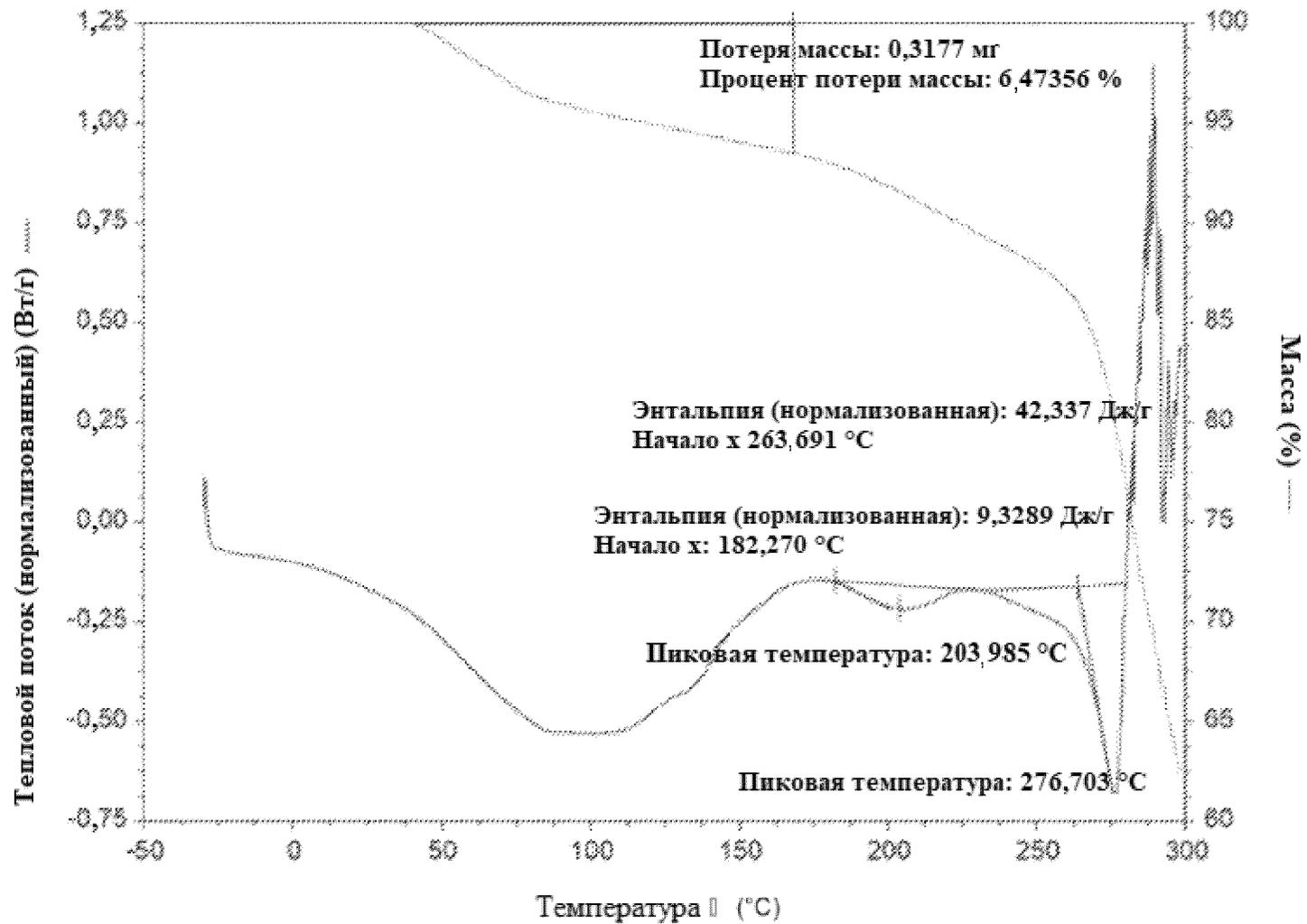
Фиг. 29



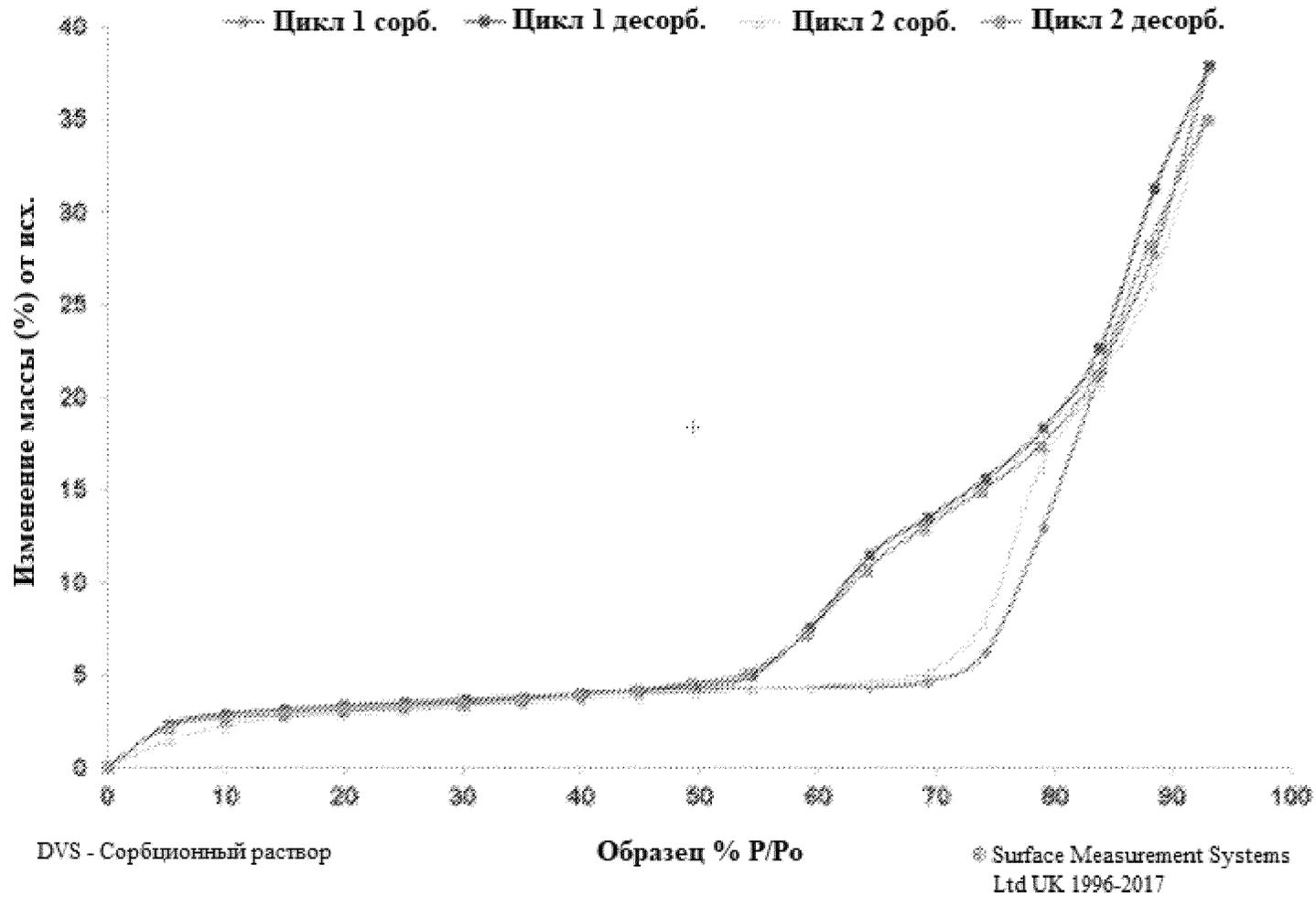
ФИГ. 30



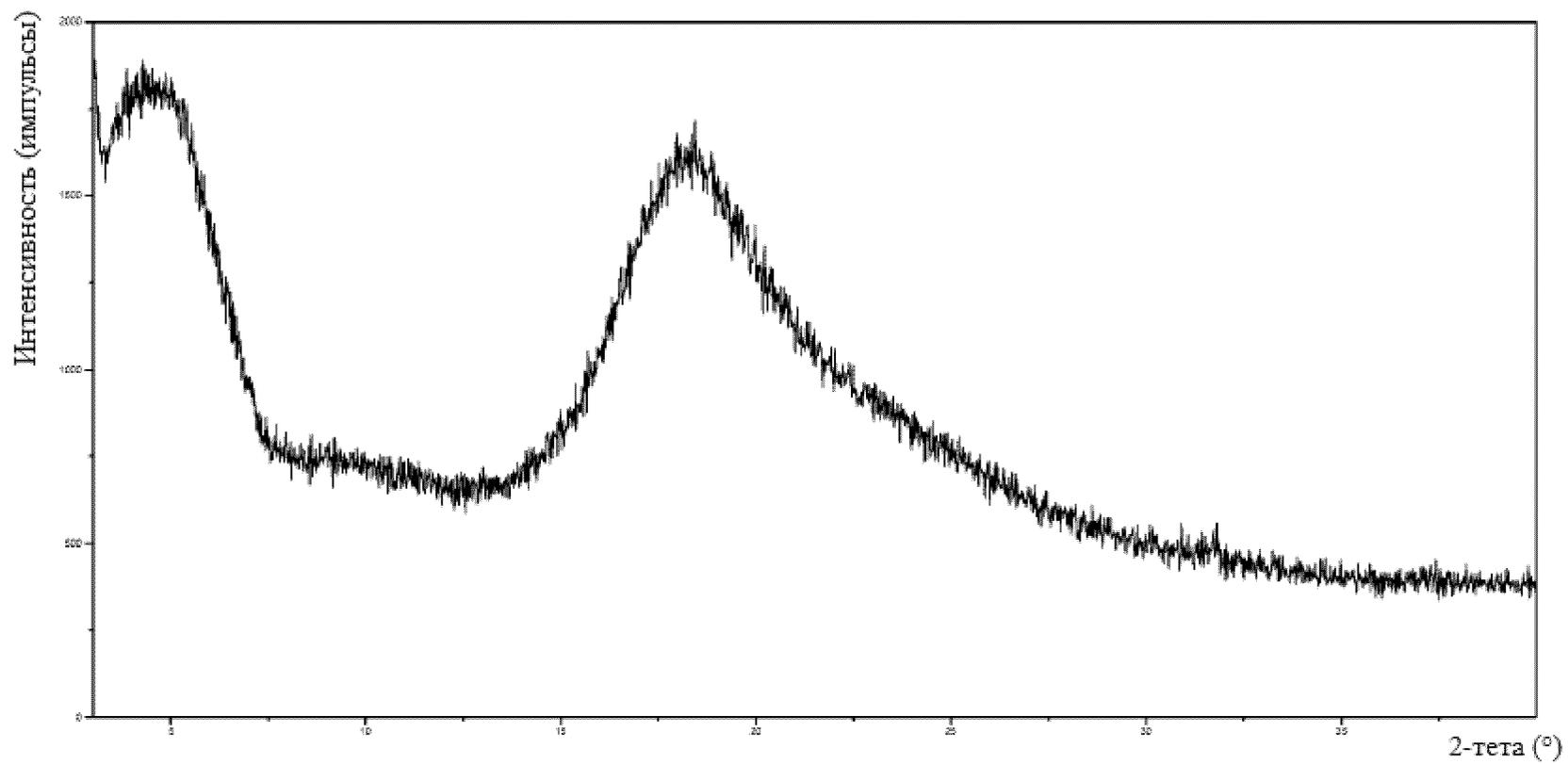
**Фиг. 31**



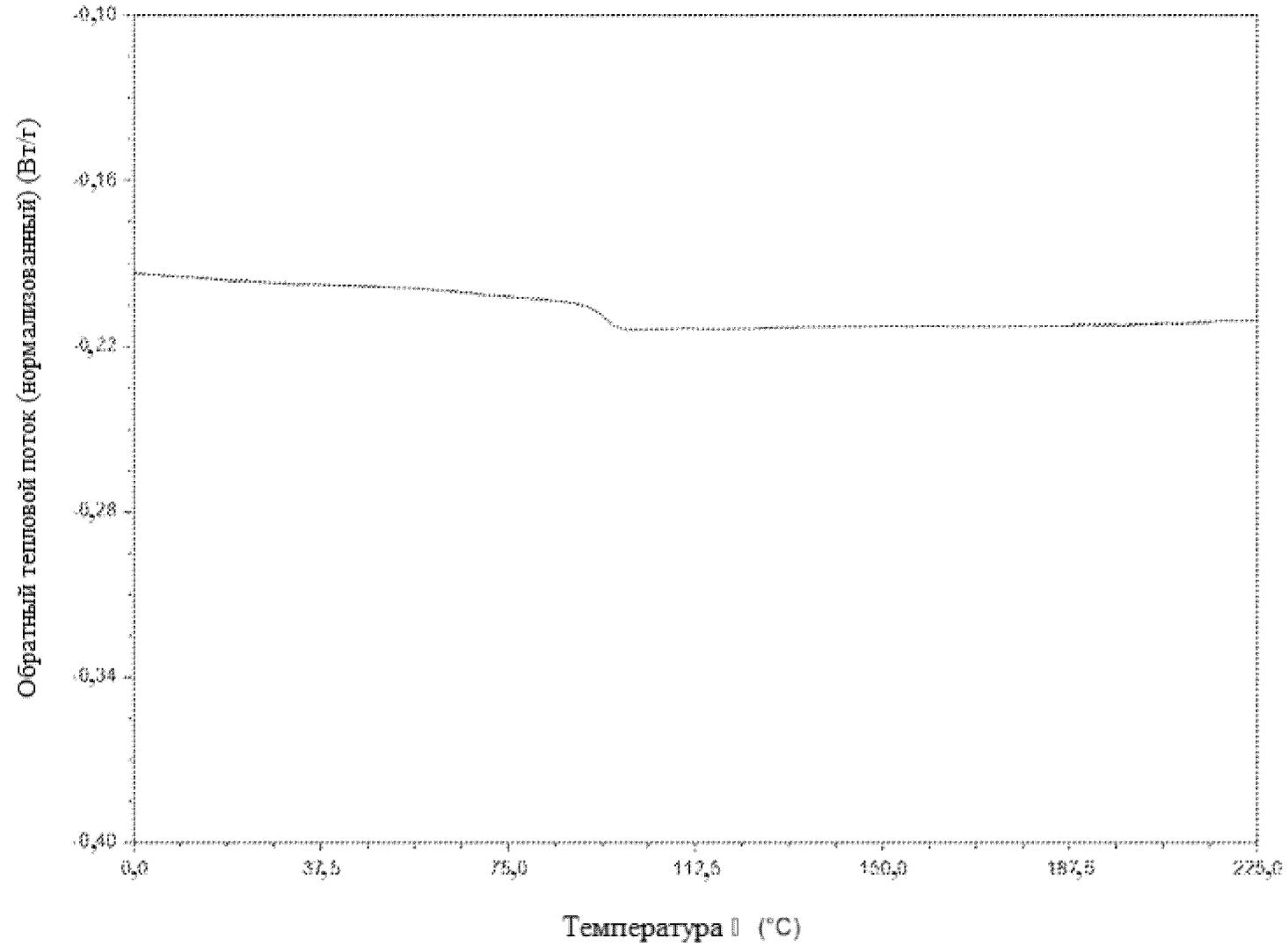
**Фиг. 32**



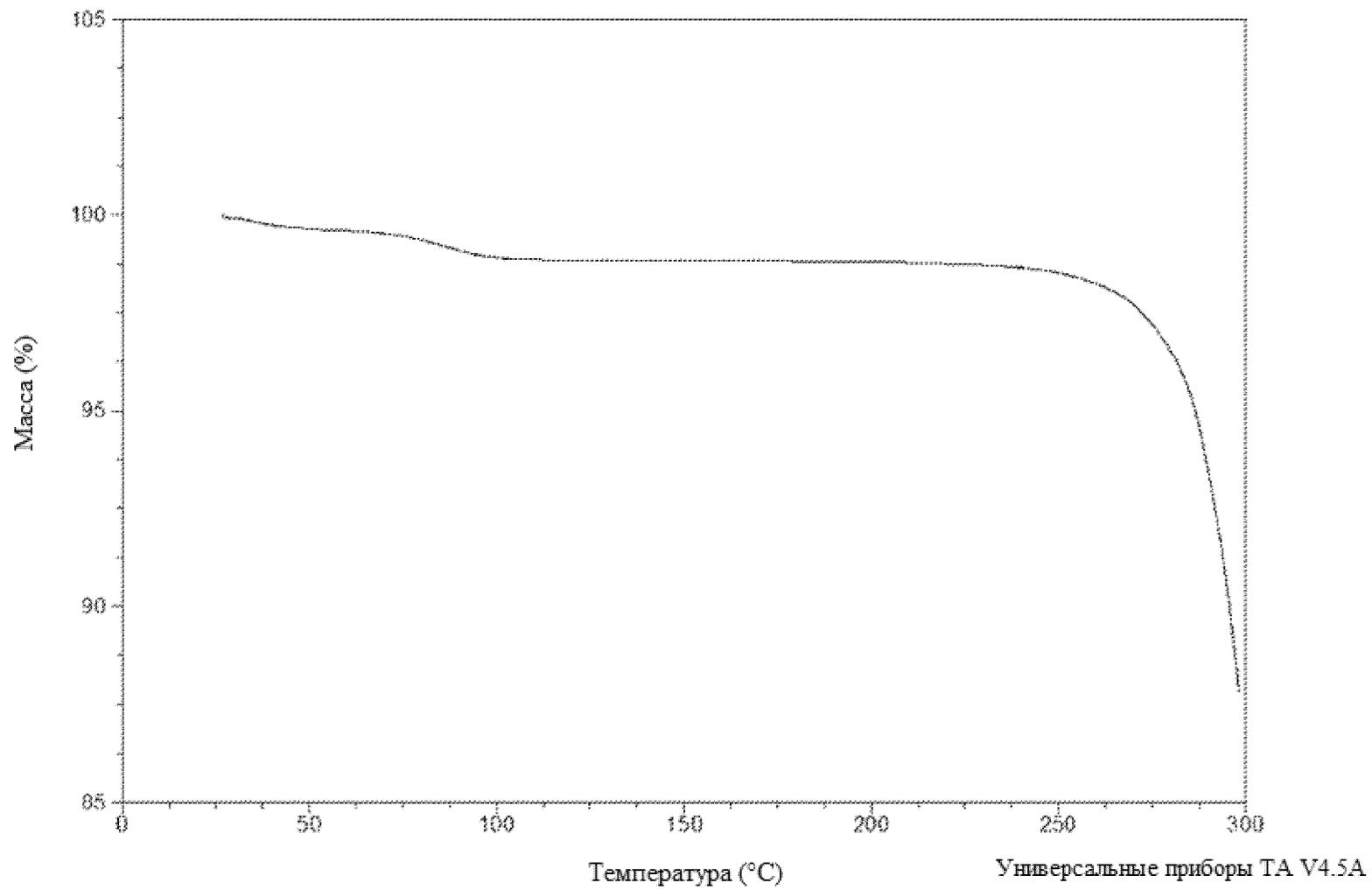
Фиг. 33



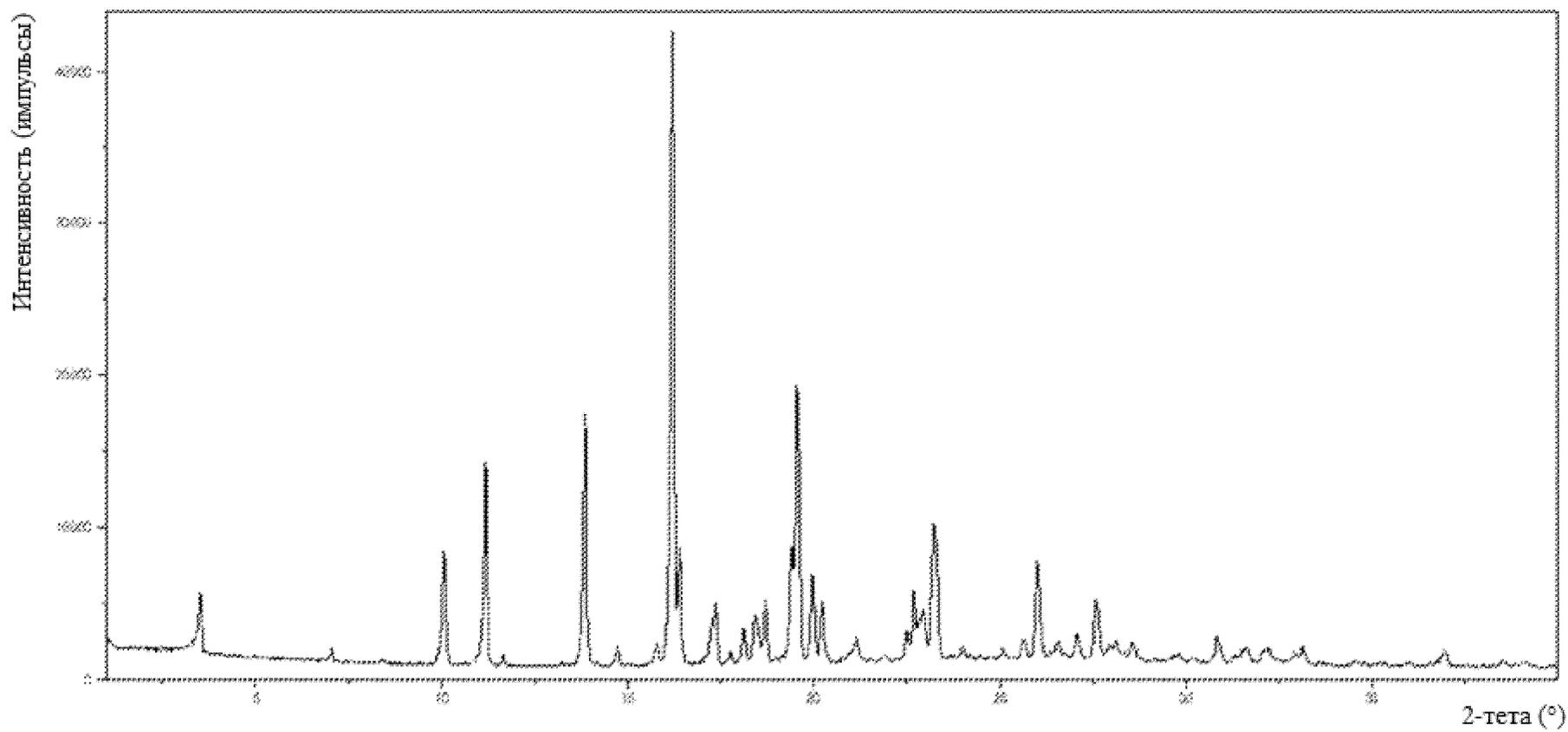
Фиг. 34



**Фиг. 35**

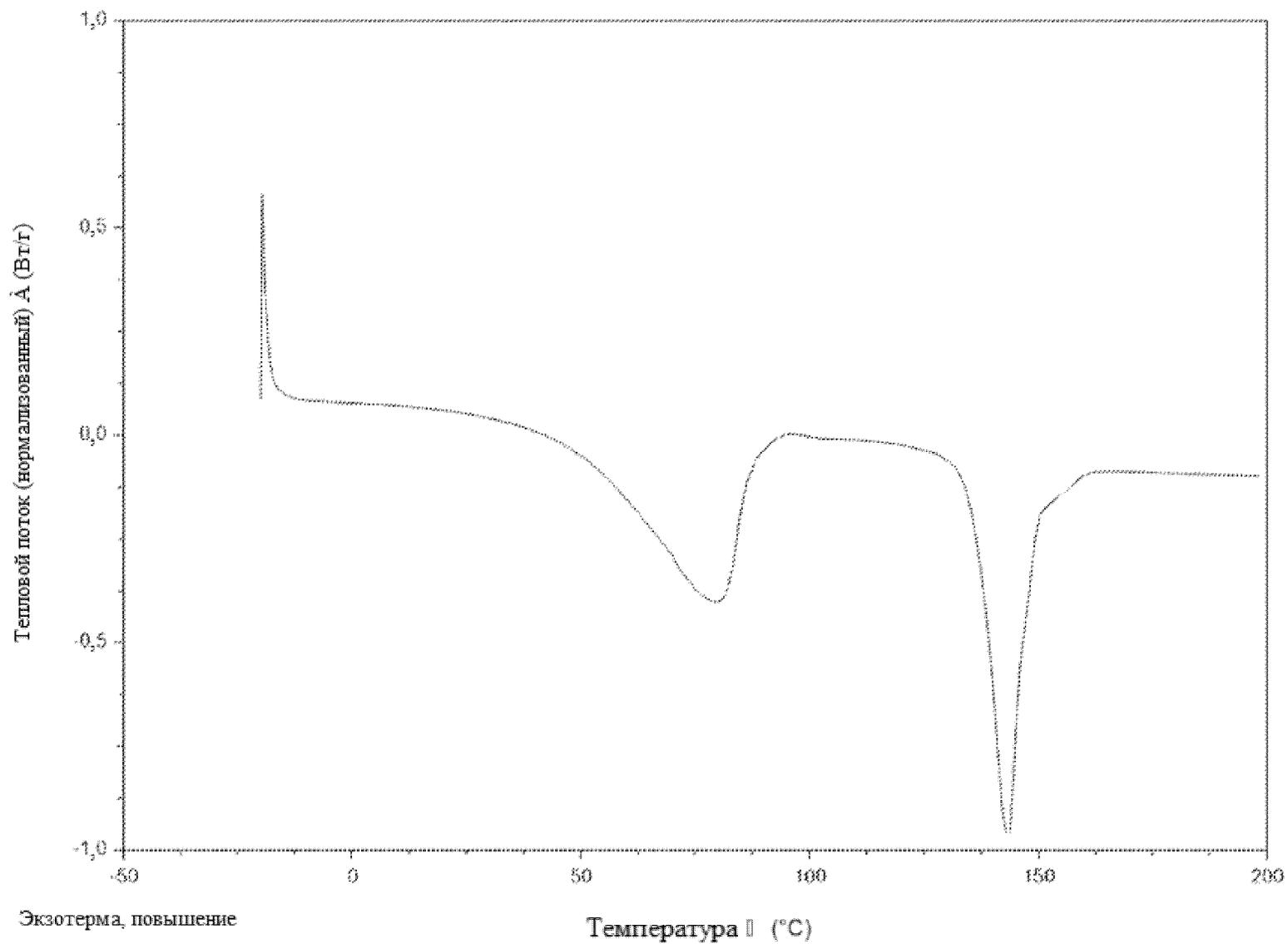


Фиг. 36

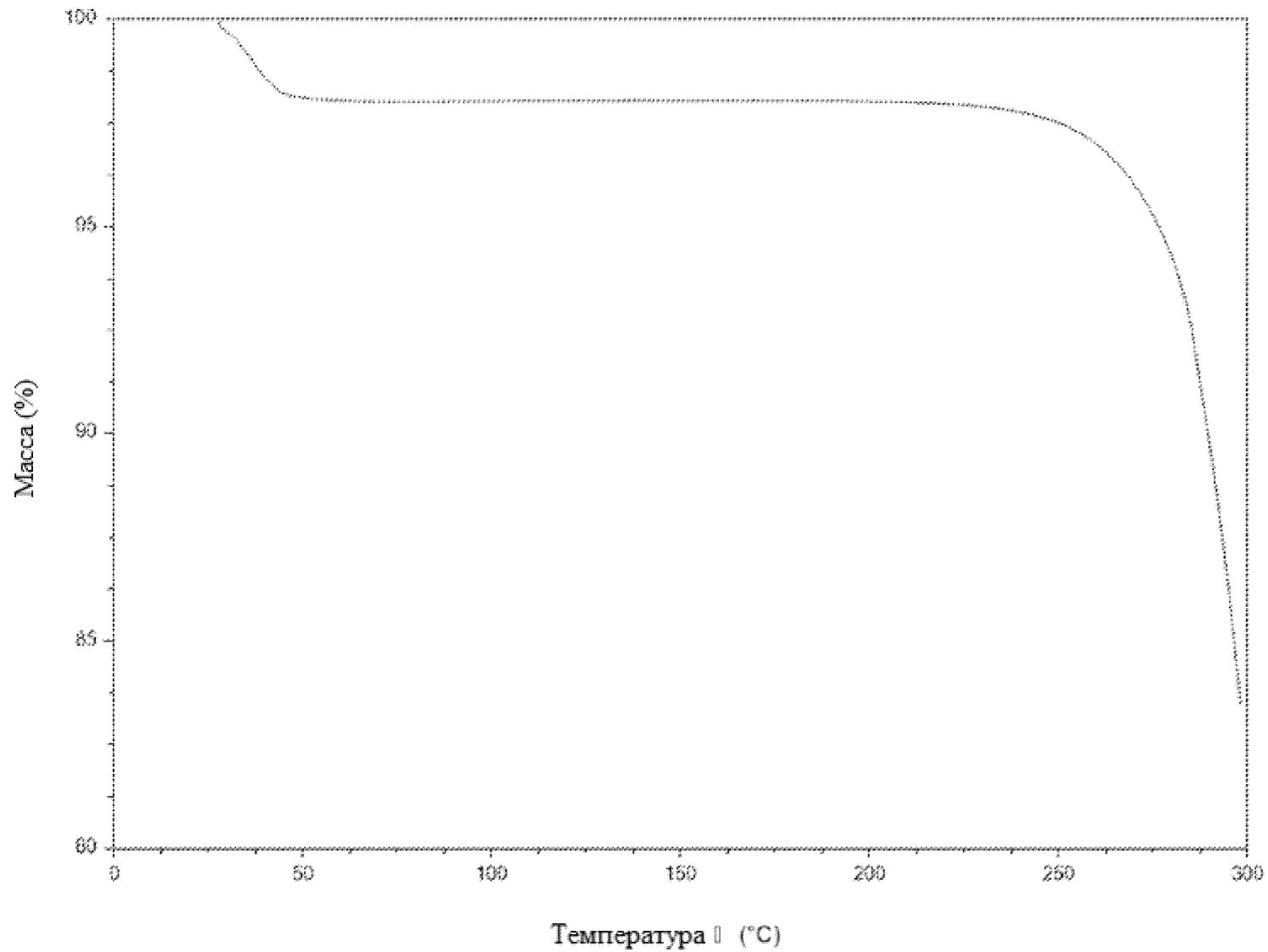


37/96

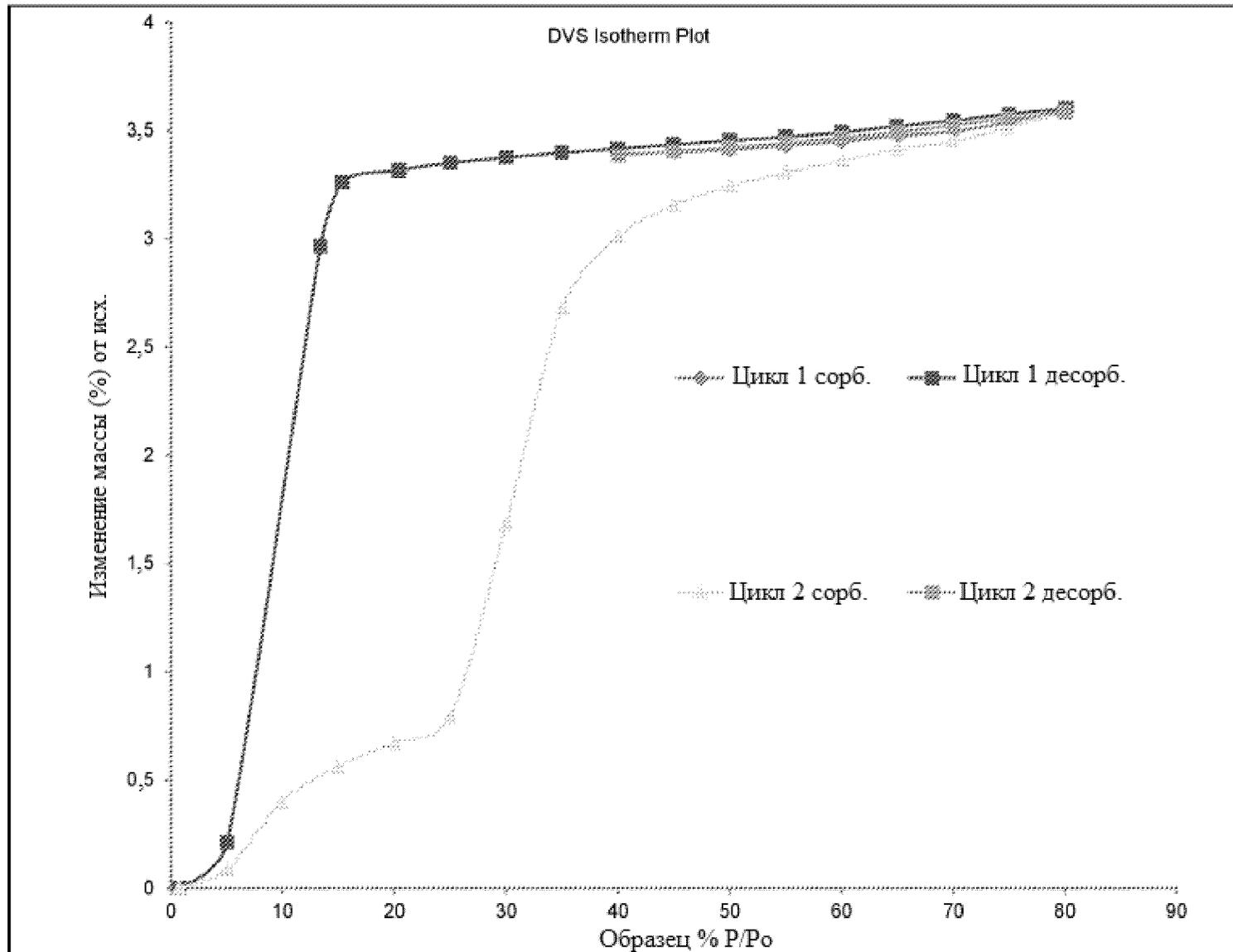
Фиг. 37



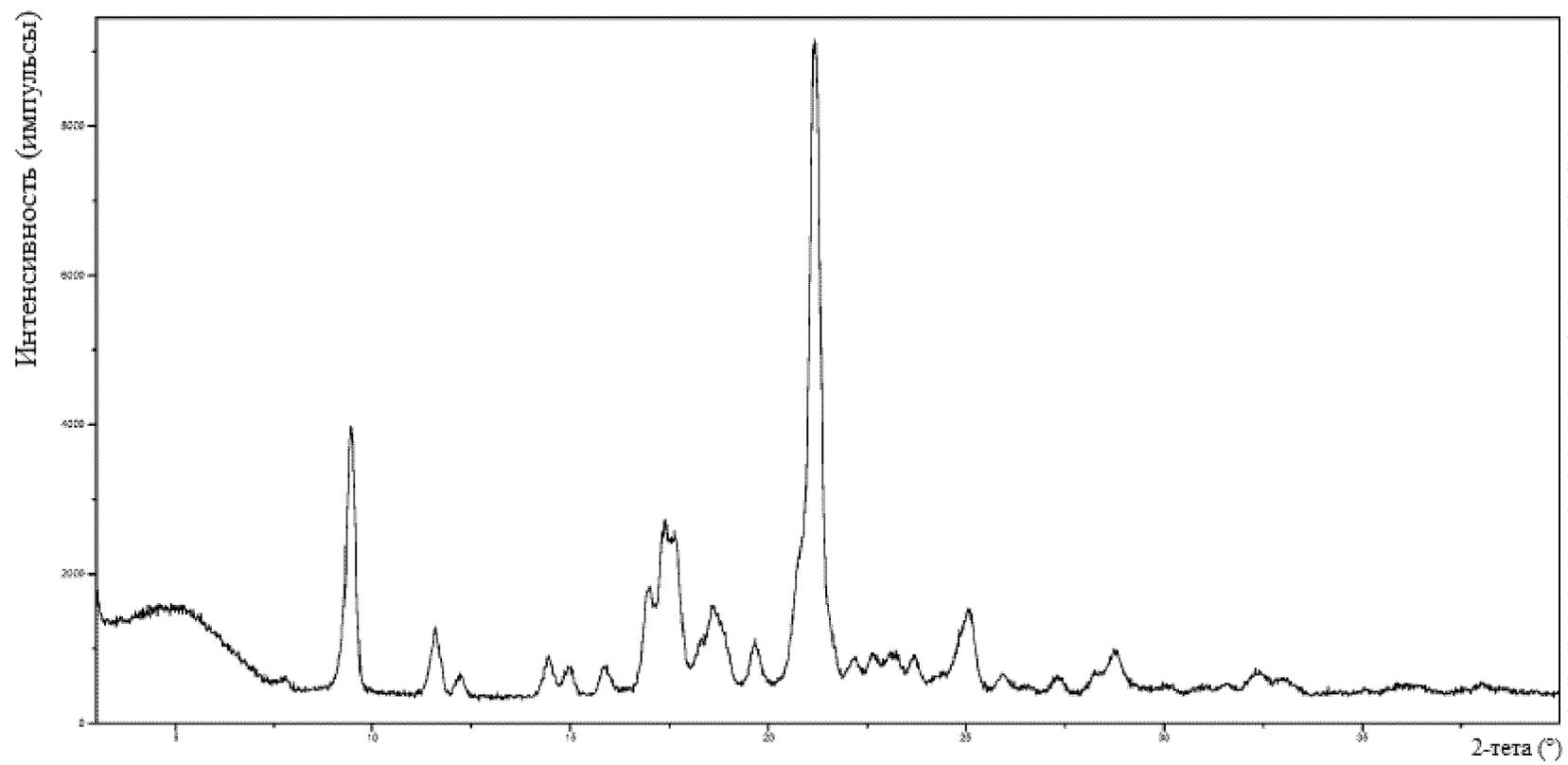
**Фиг. 38**



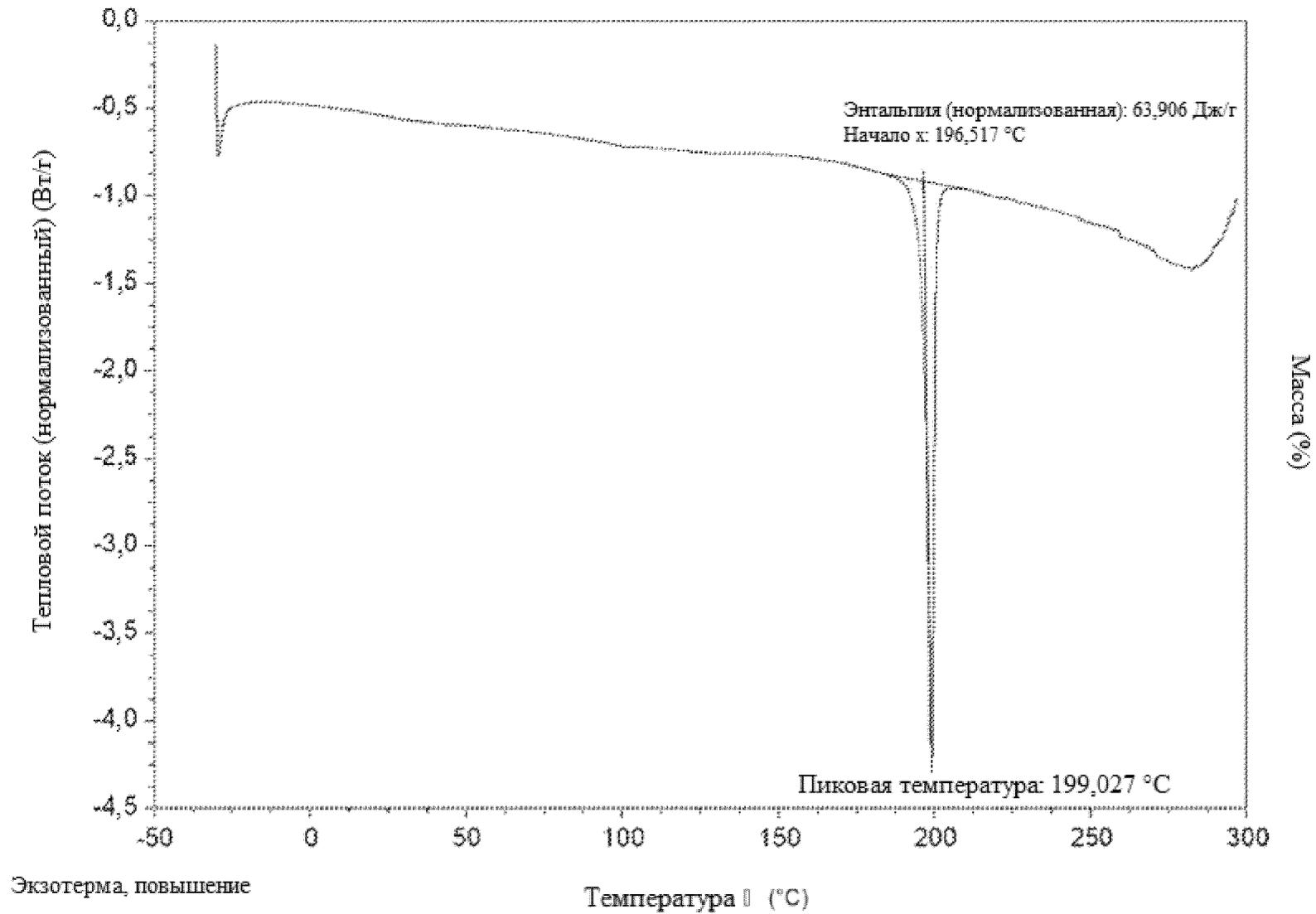
ФИГ. 39



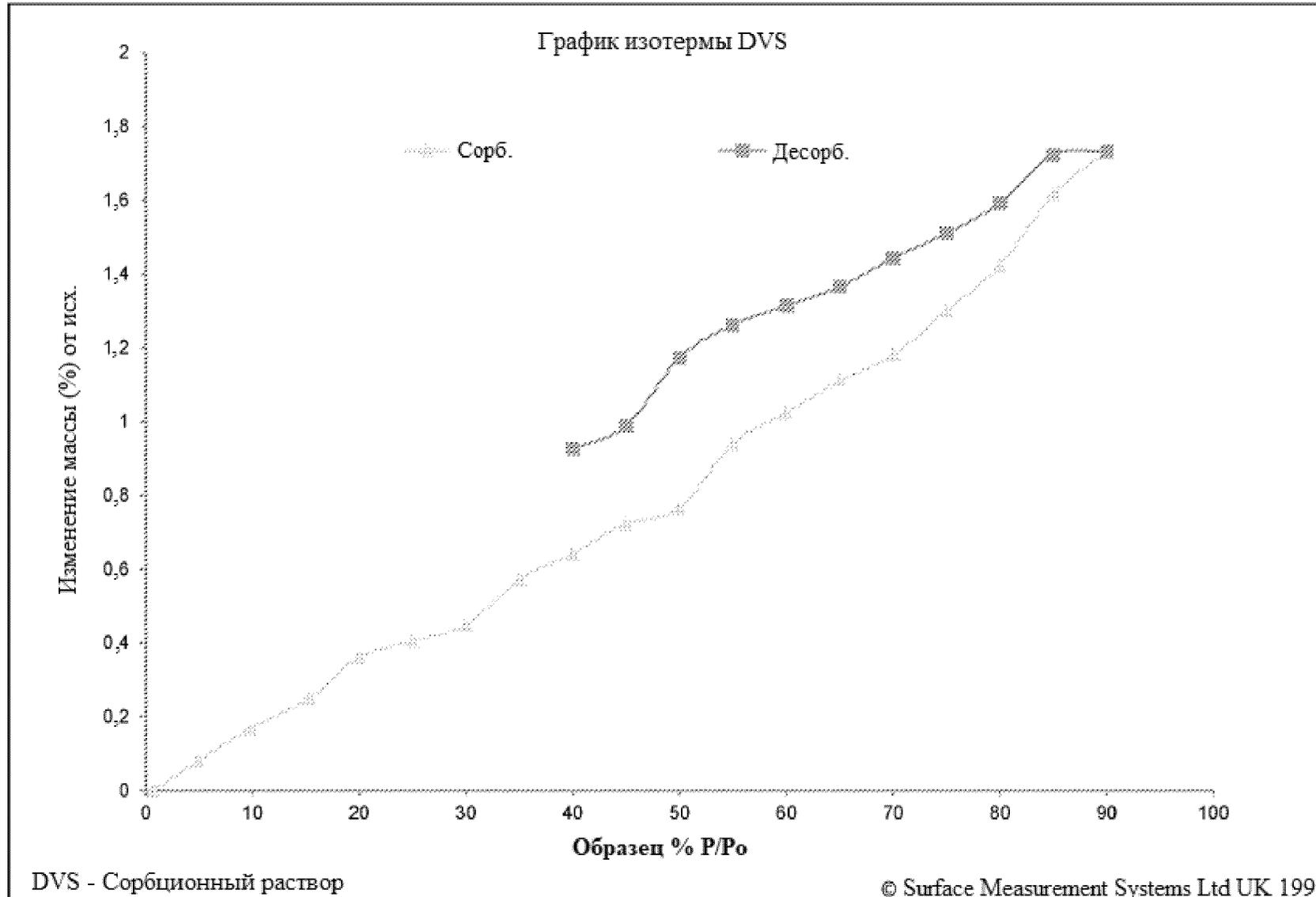
ФИГ. 40



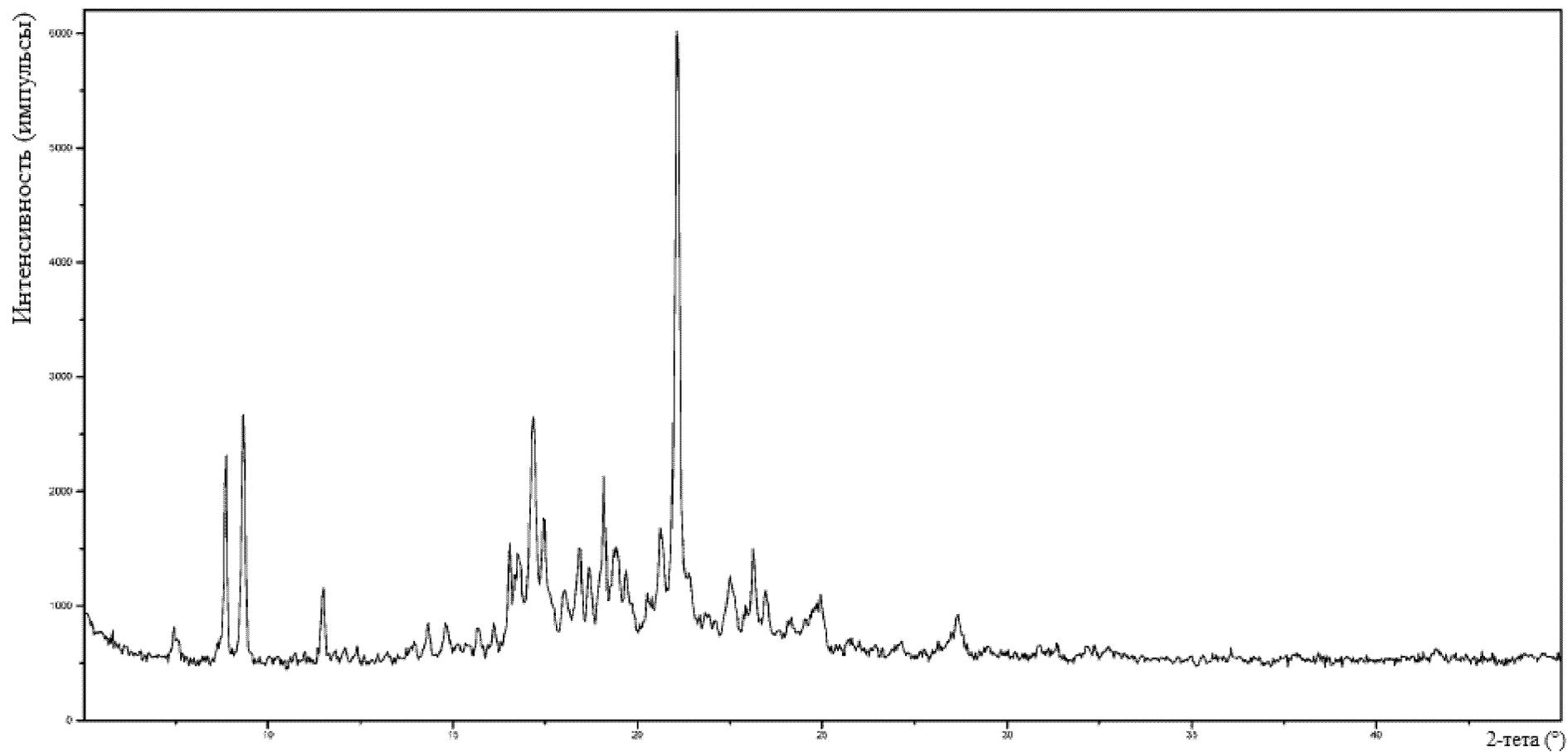
Фиг. 41



Фиг. 42

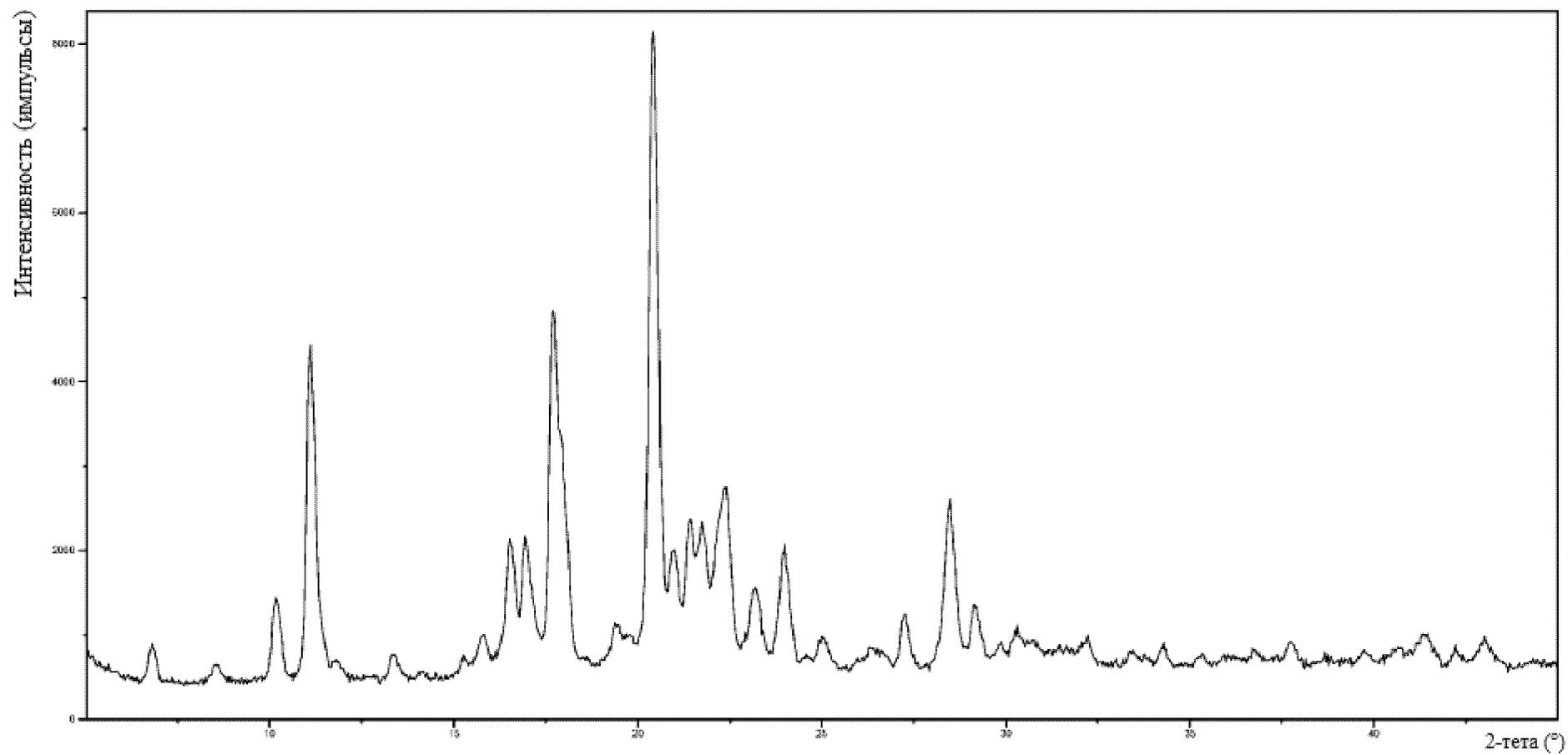


**Фиг. 43**



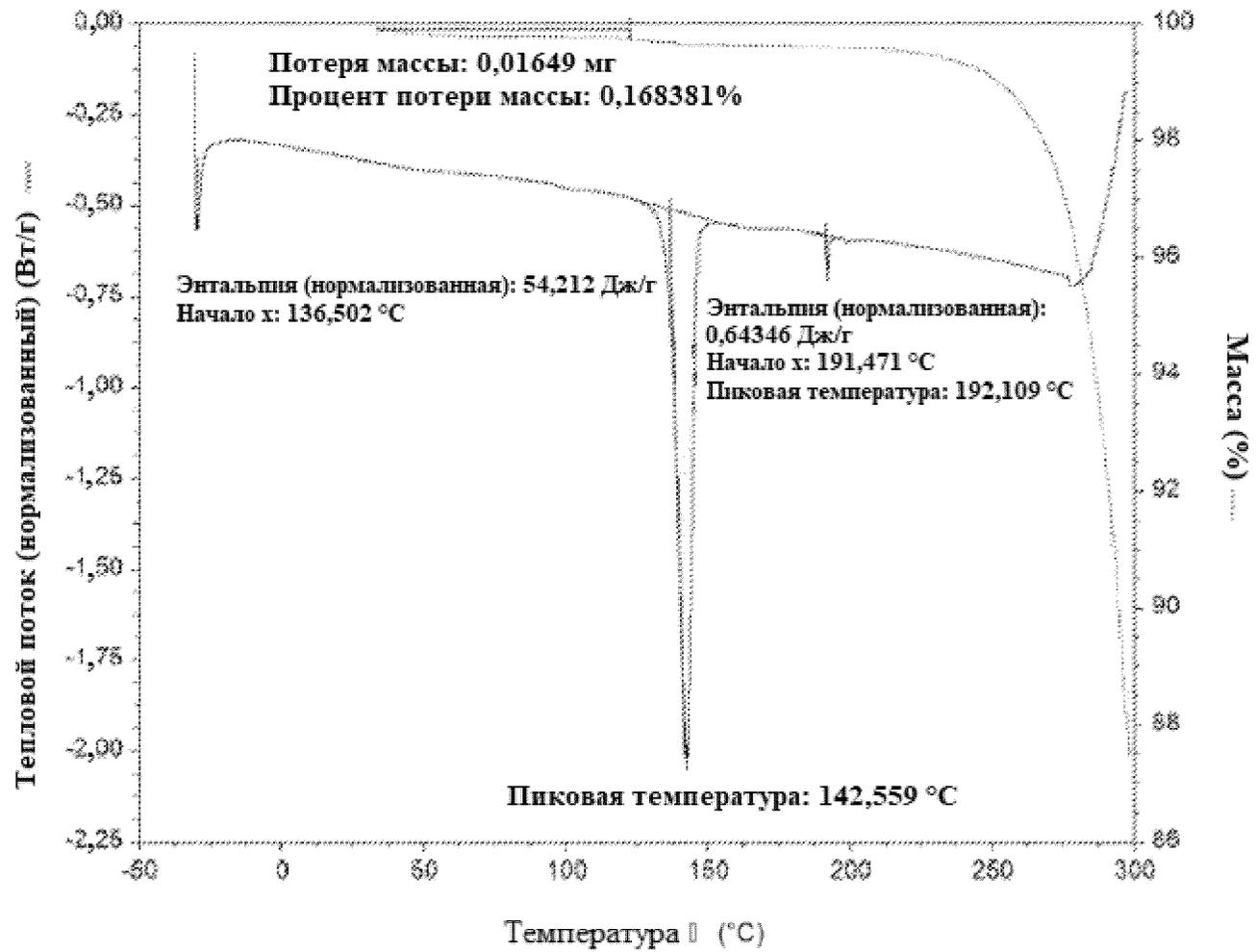
44/96

Фиг. 44

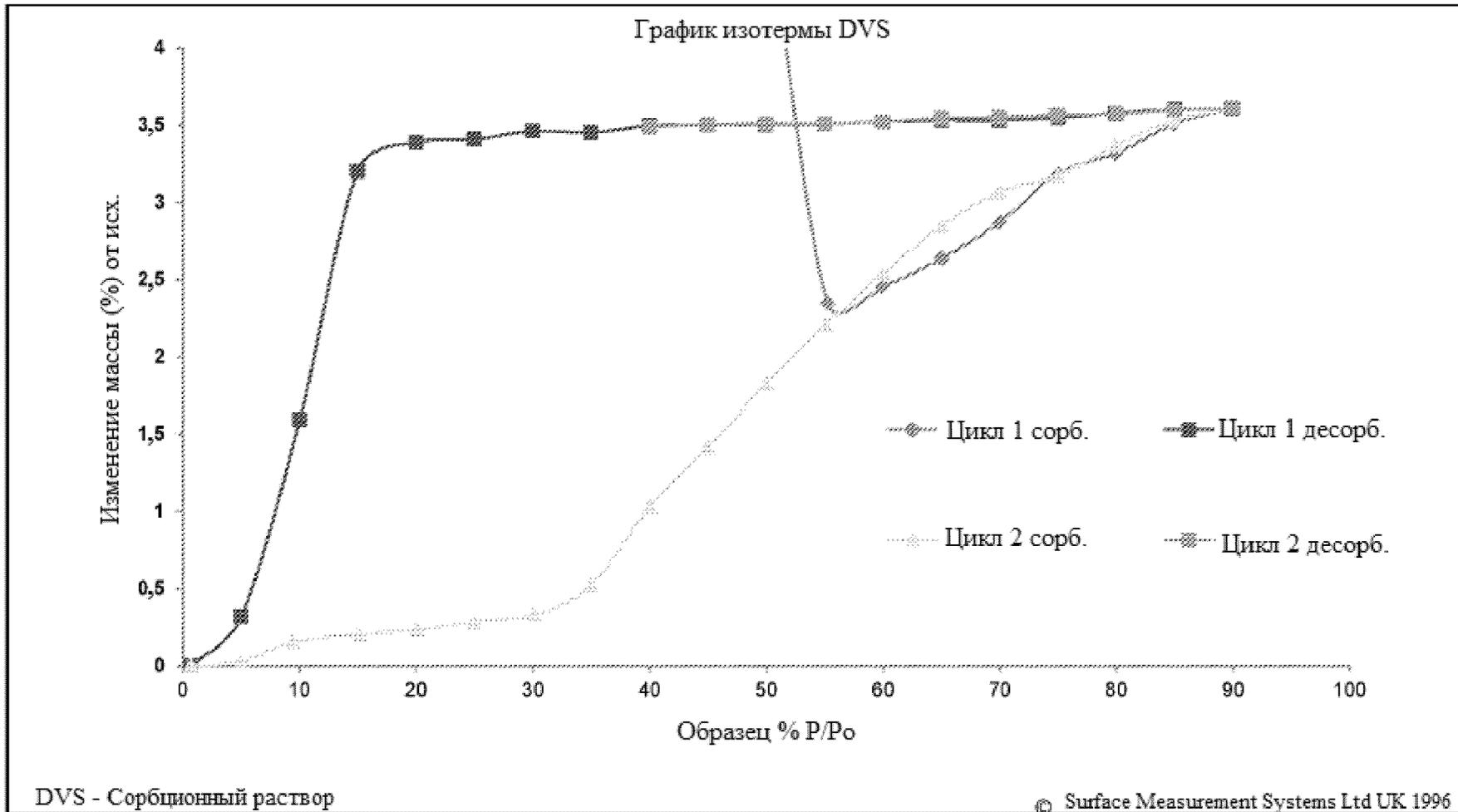


45/96

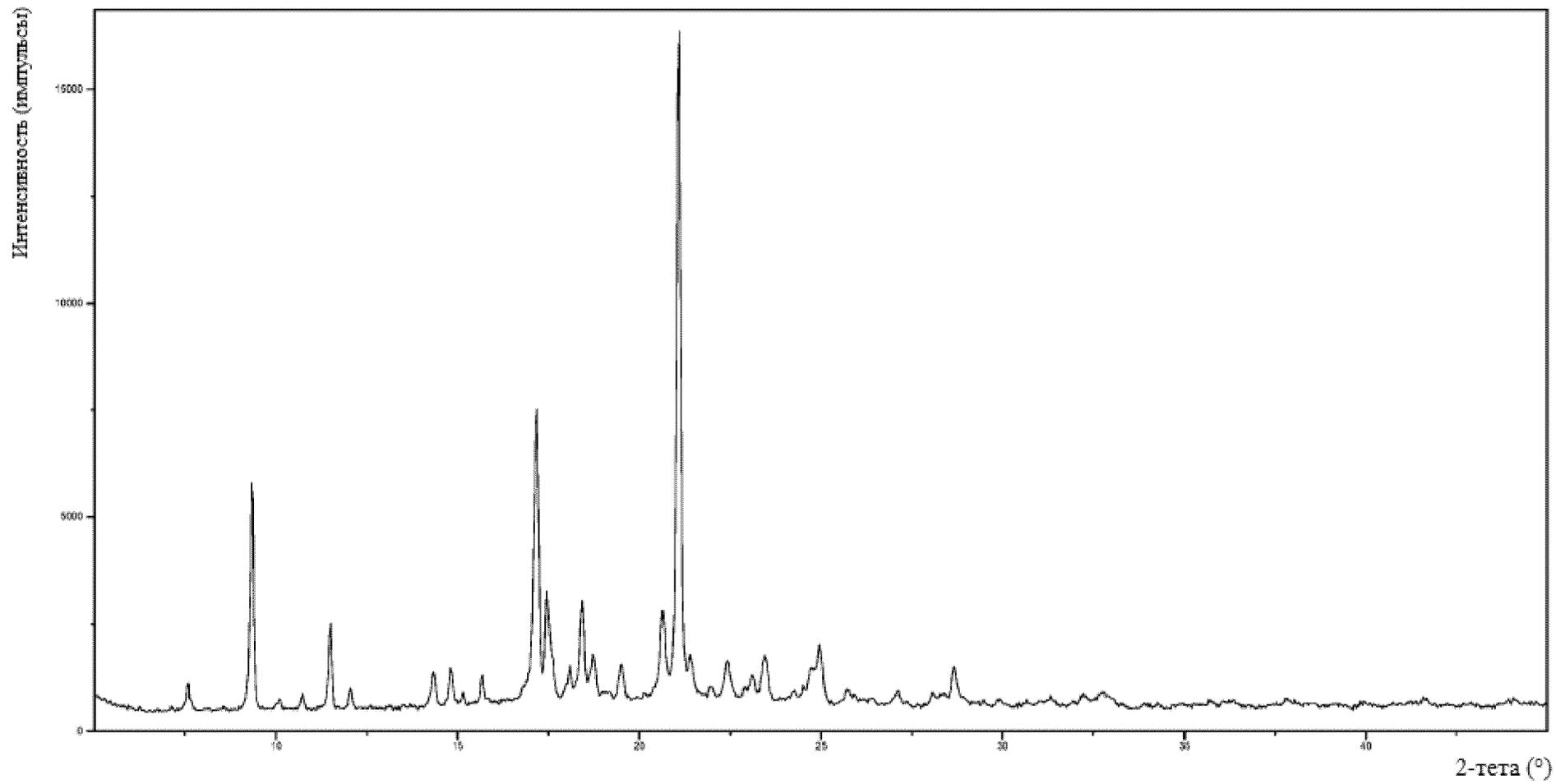
**Фиг. 45**



Фиг. 46

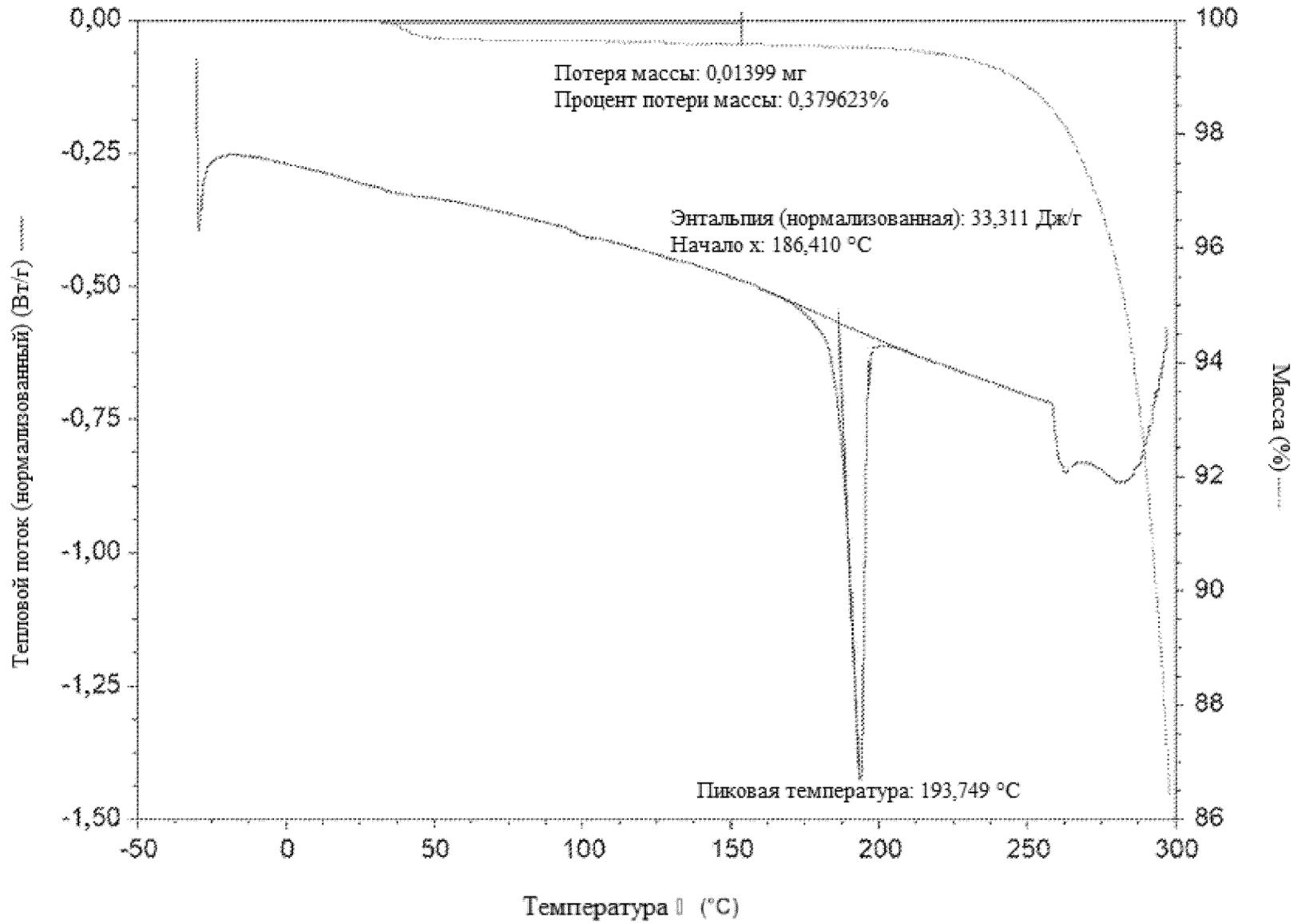


ФИГ. 47

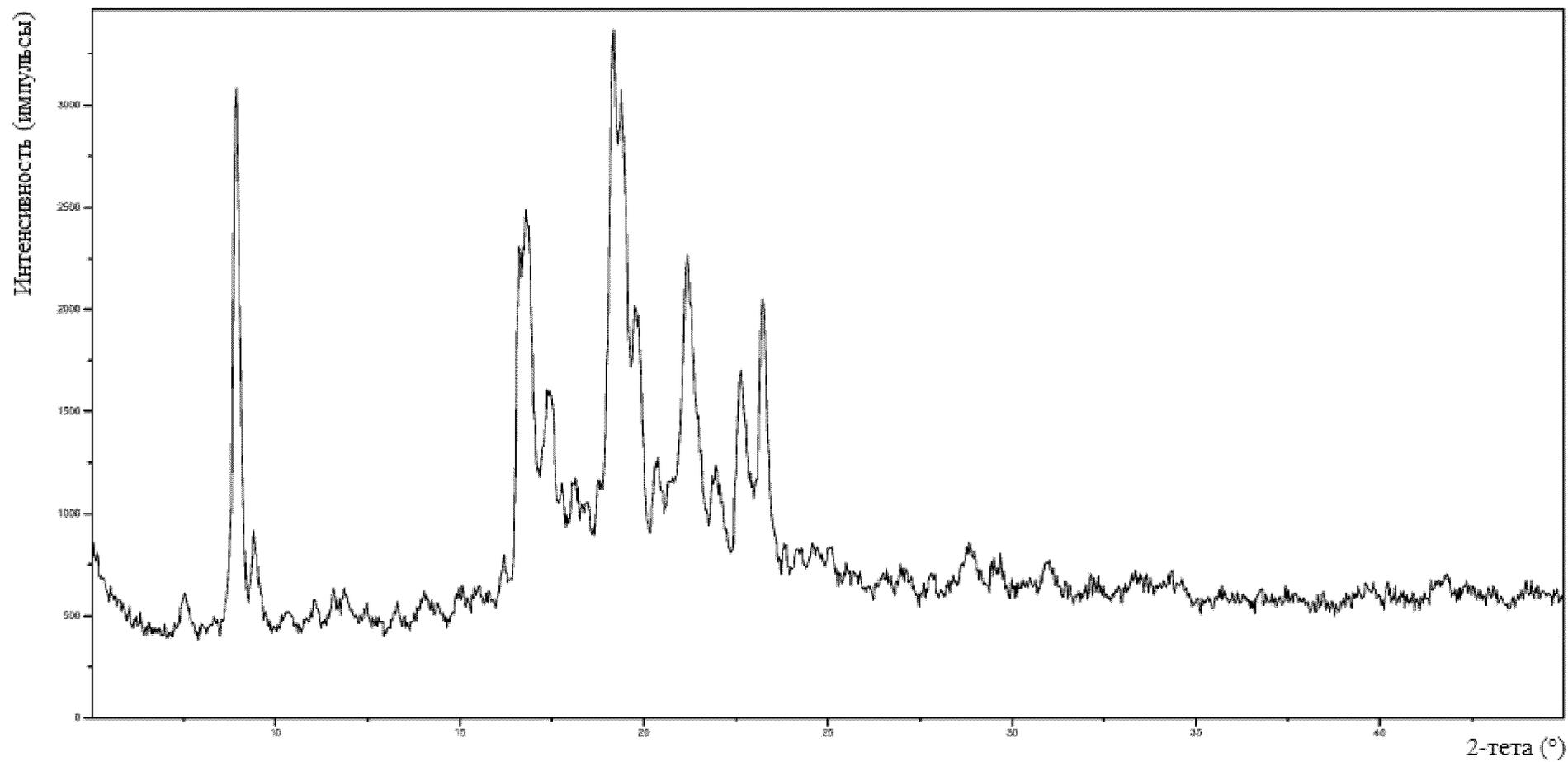


48/96

Фиг. 48

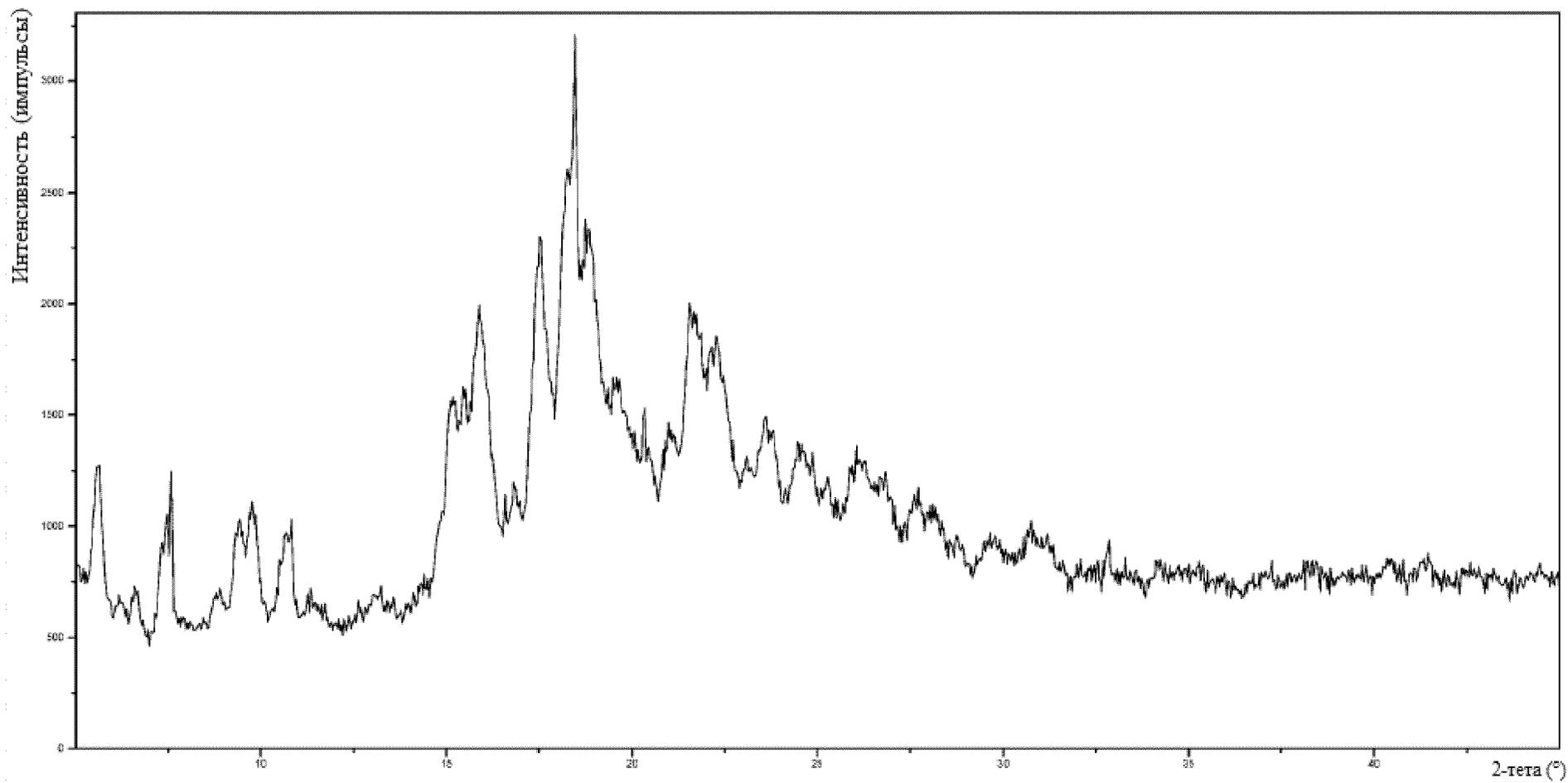


ФИГ. 49



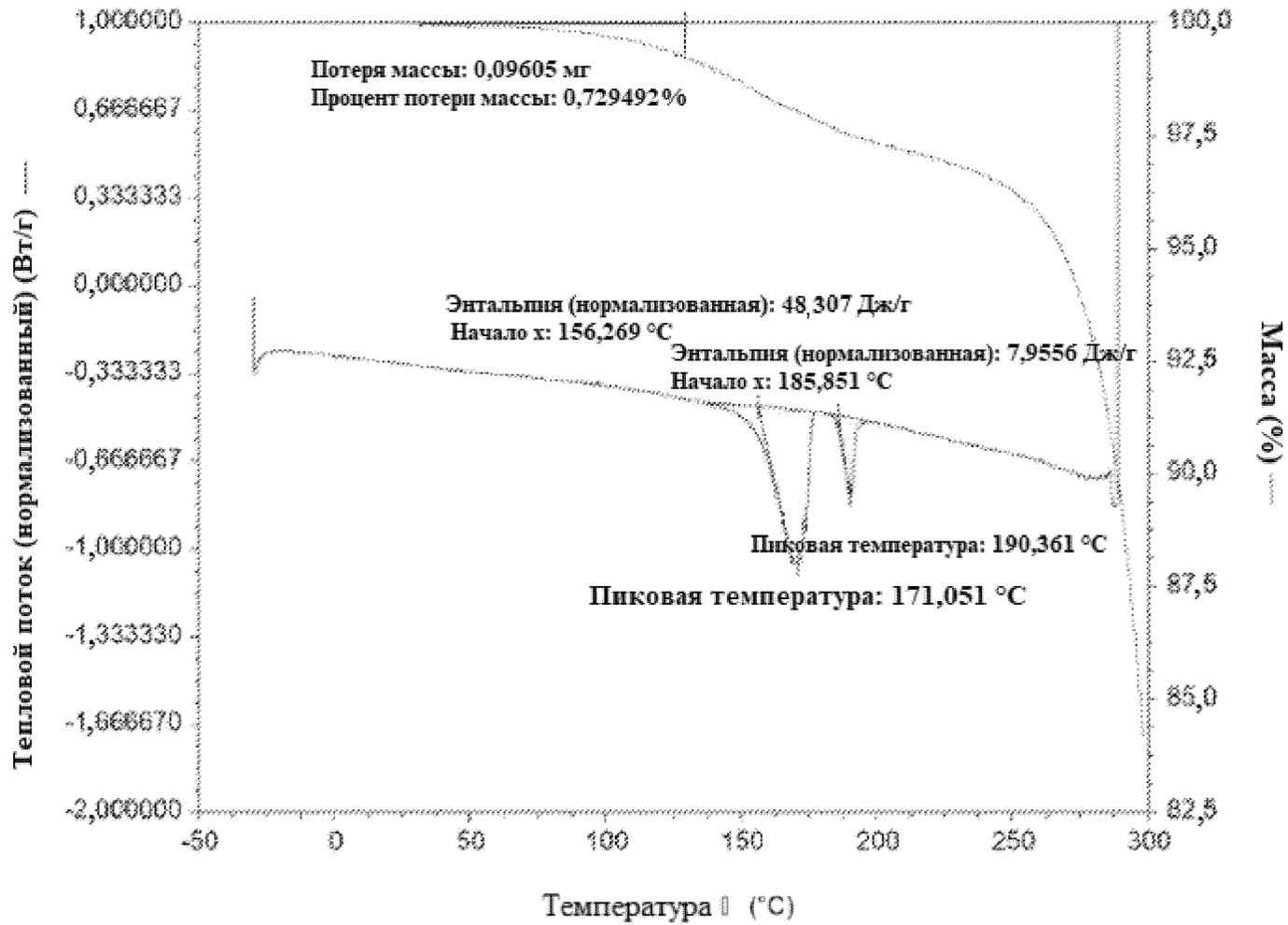
50/96

Фиг. 50

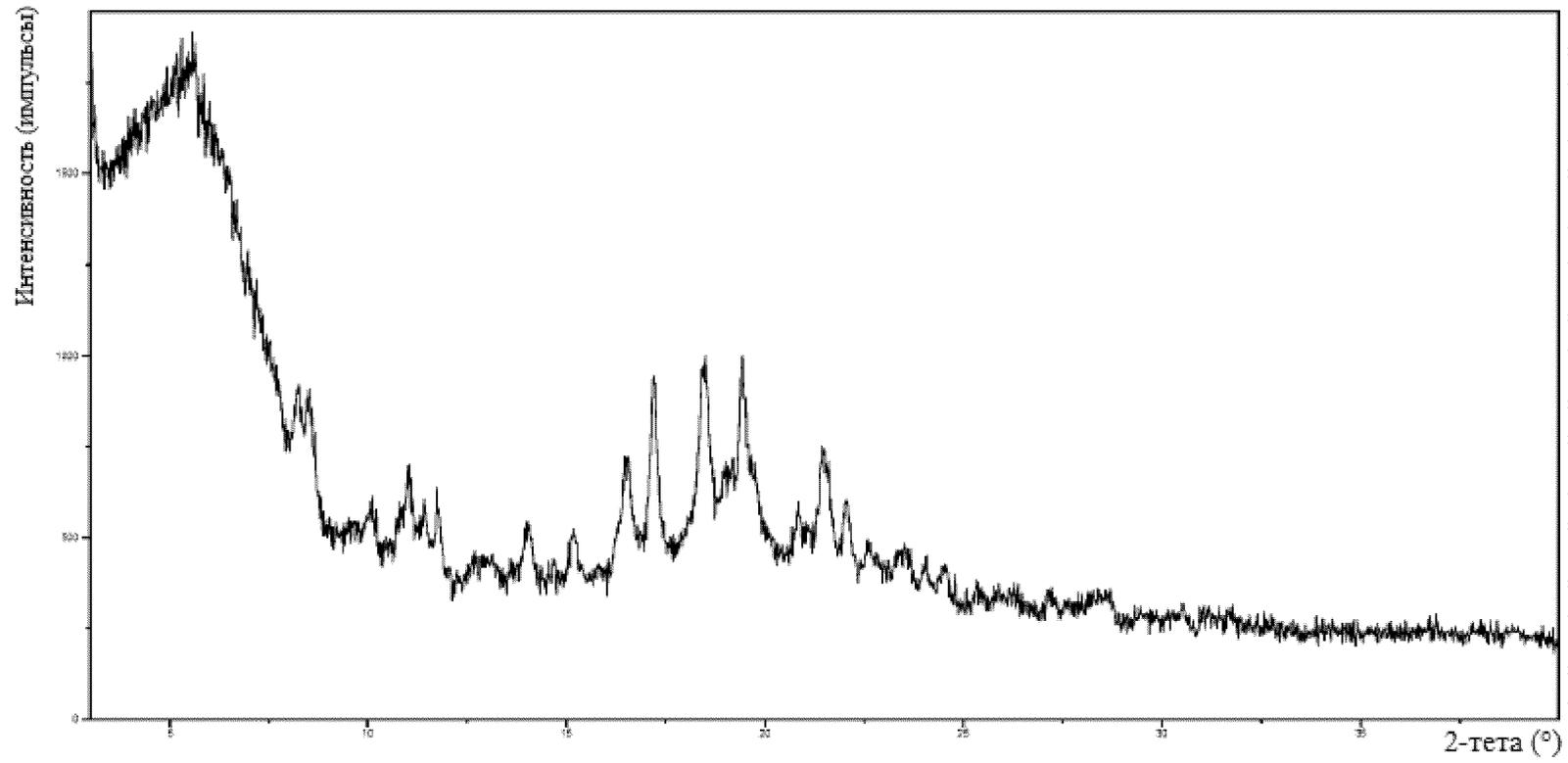


51/96

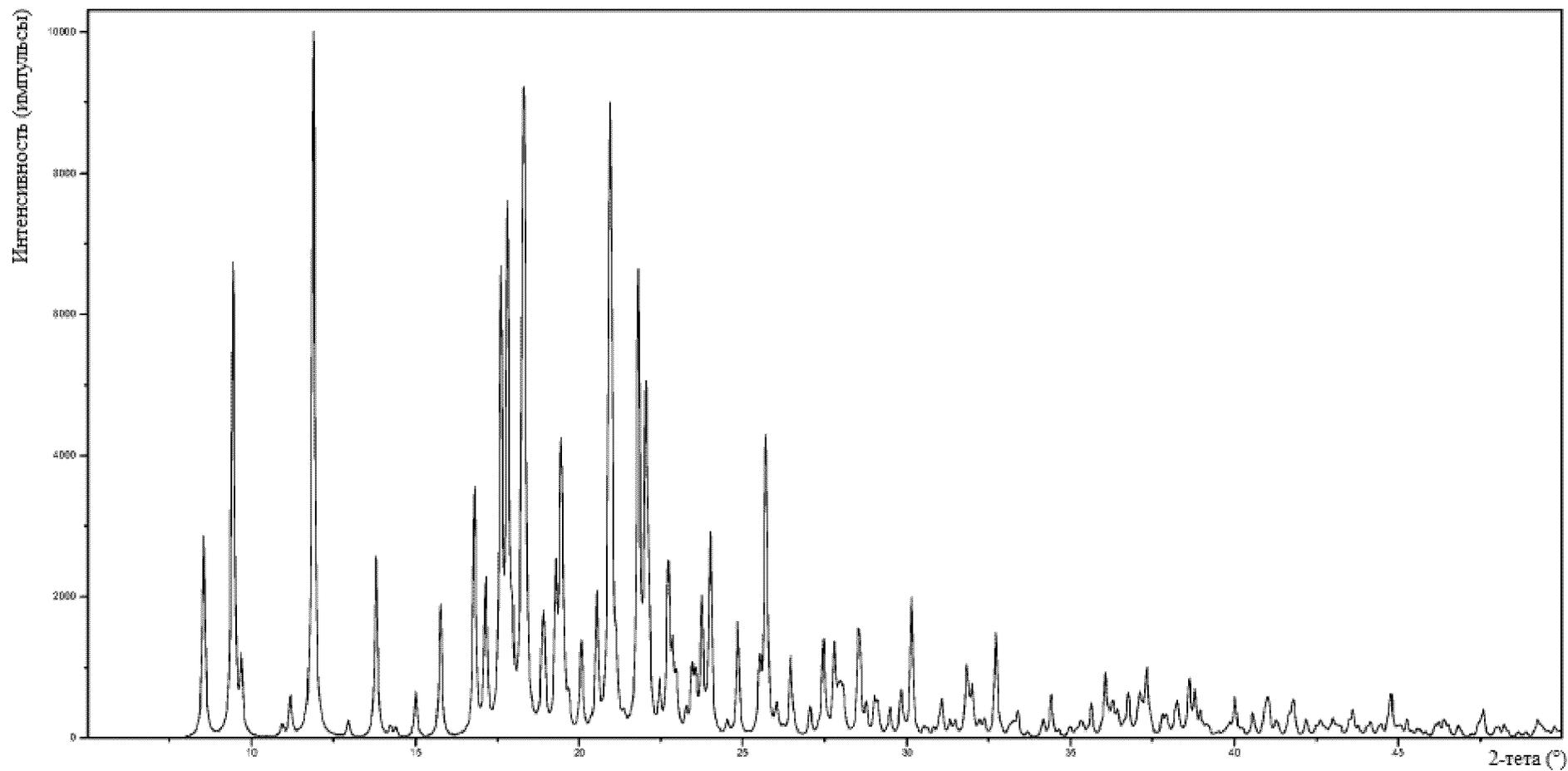
**Фиг. 51**



Фиг. 52

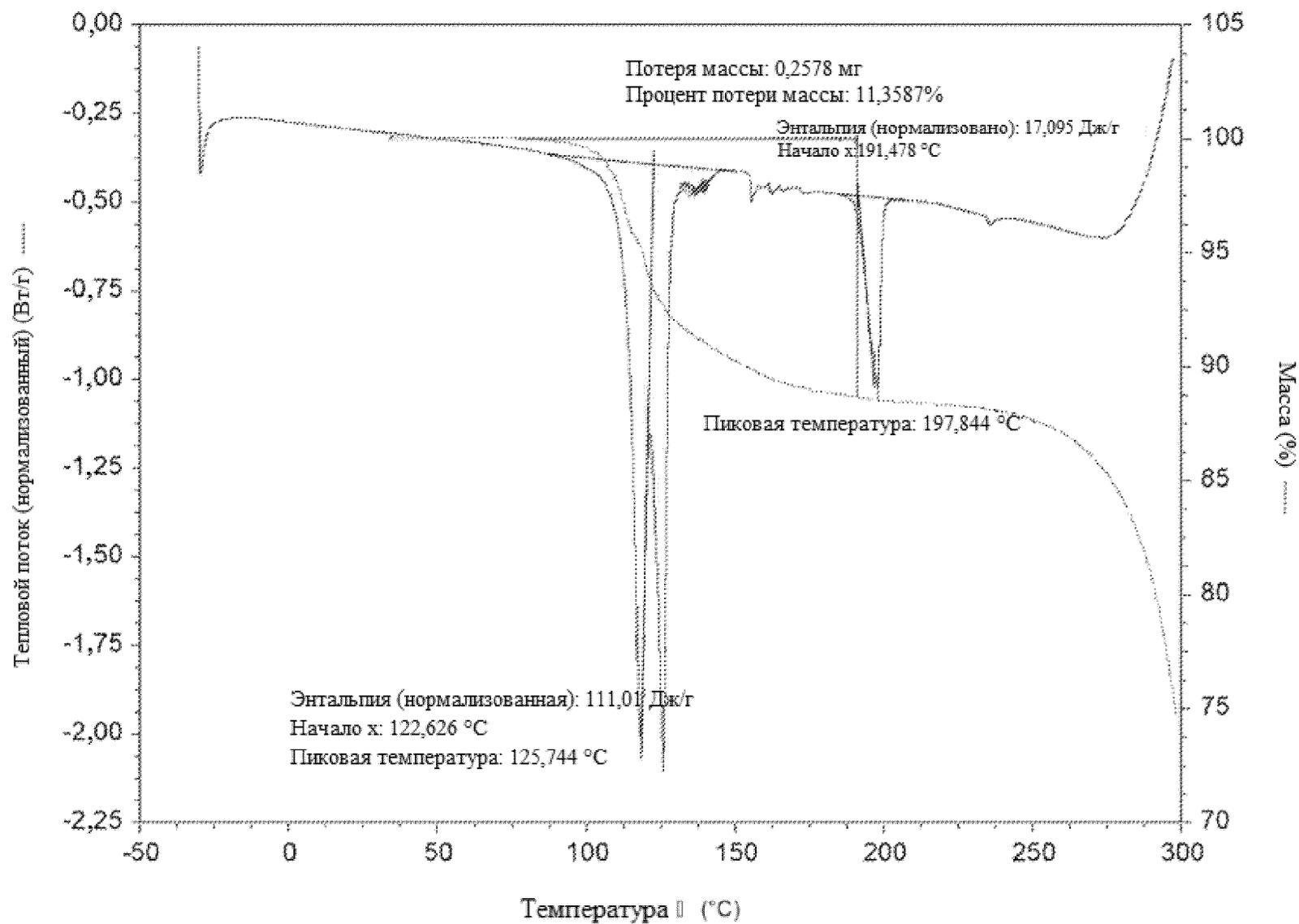


Фиг. 53

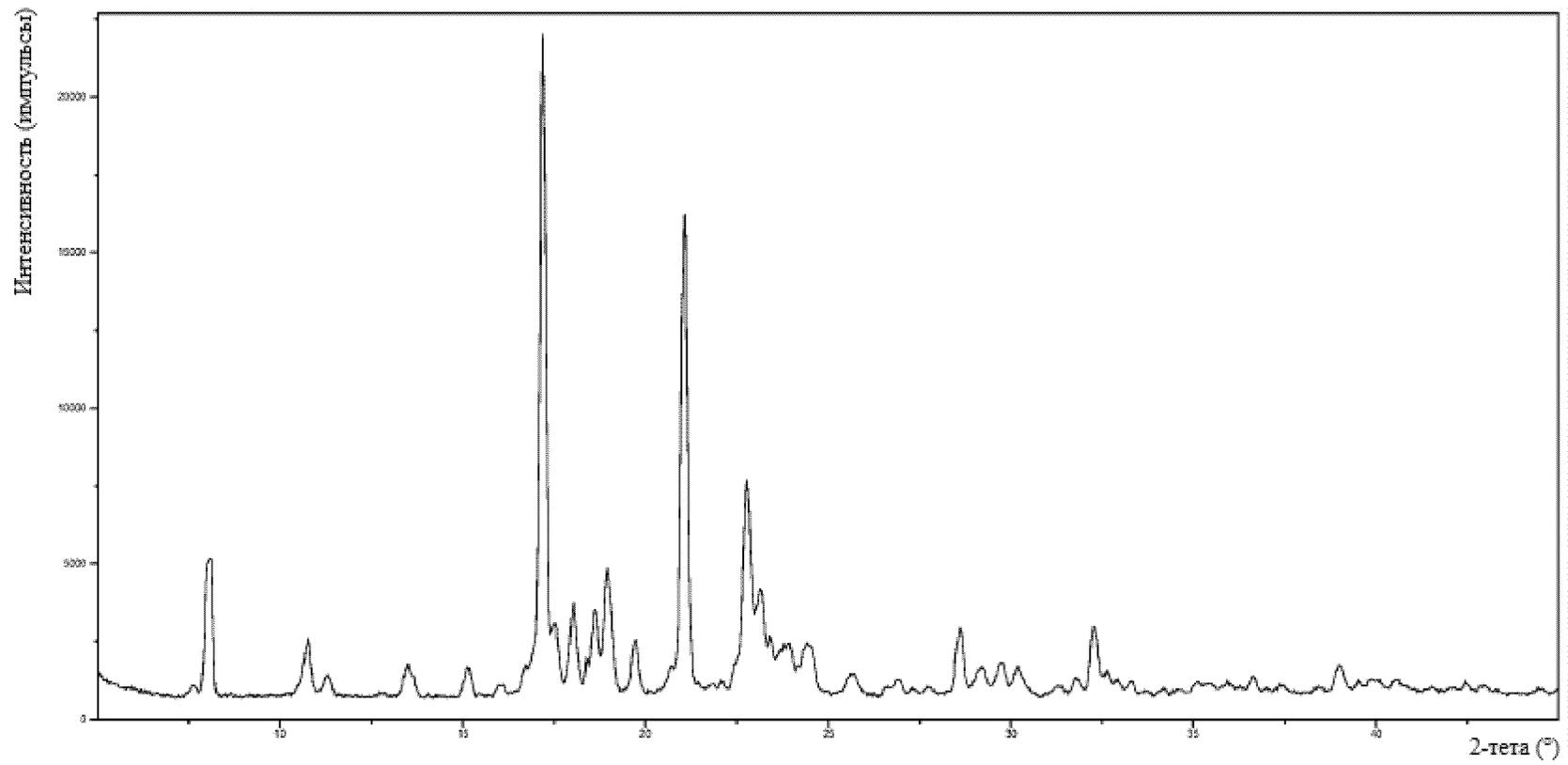


54/96

**Фиг. 54**

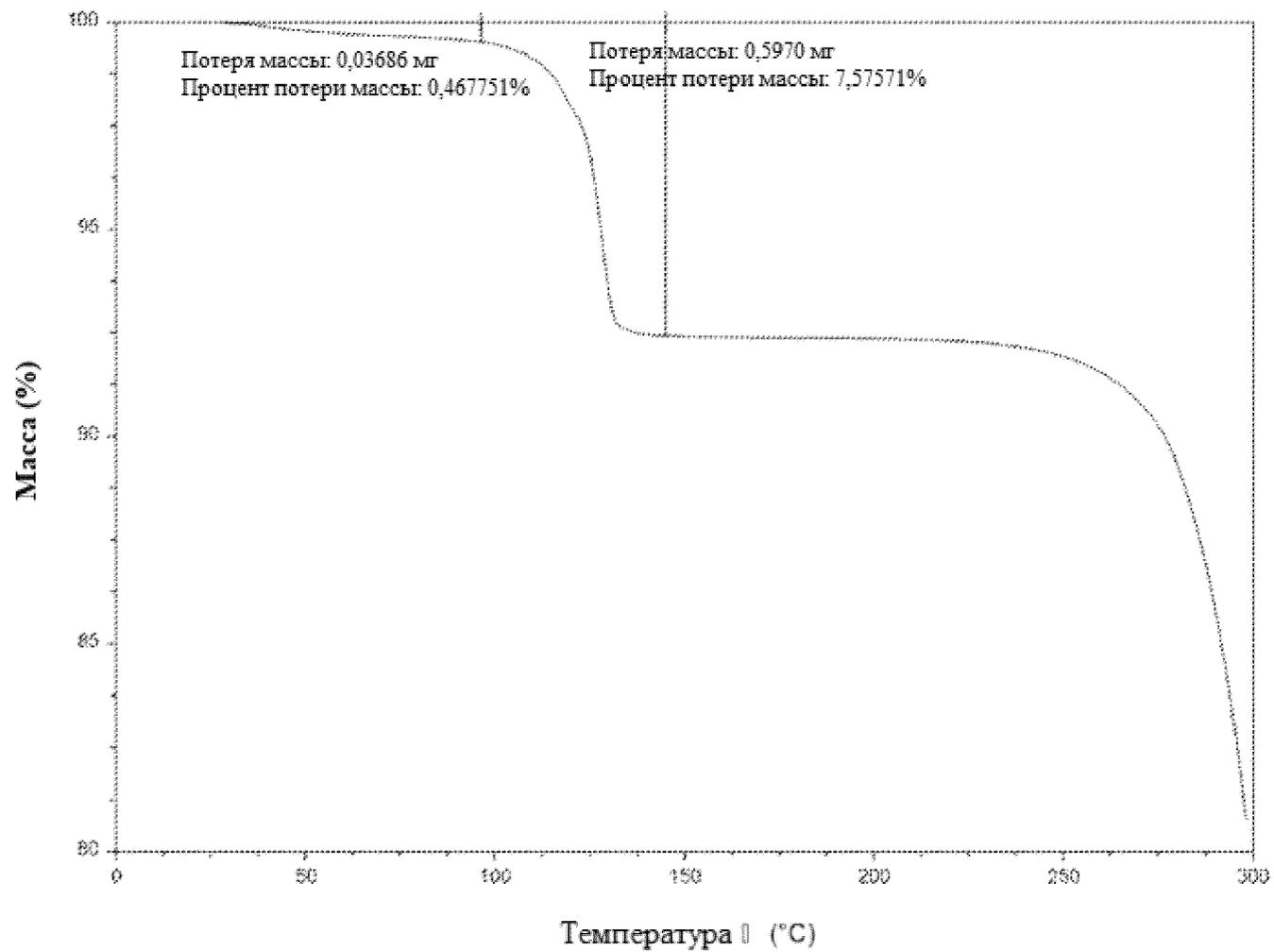


**Фиг. 55**

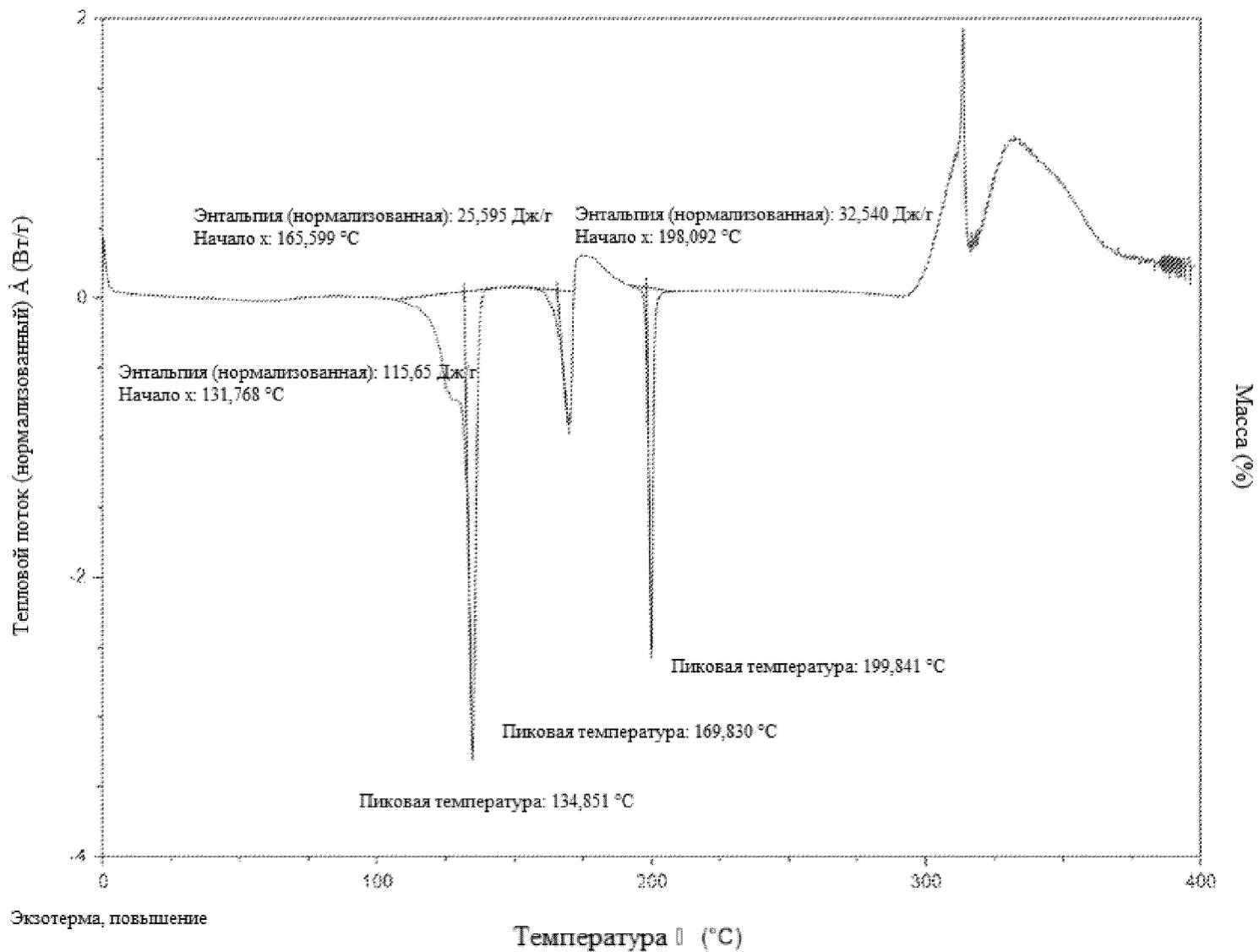


56/96

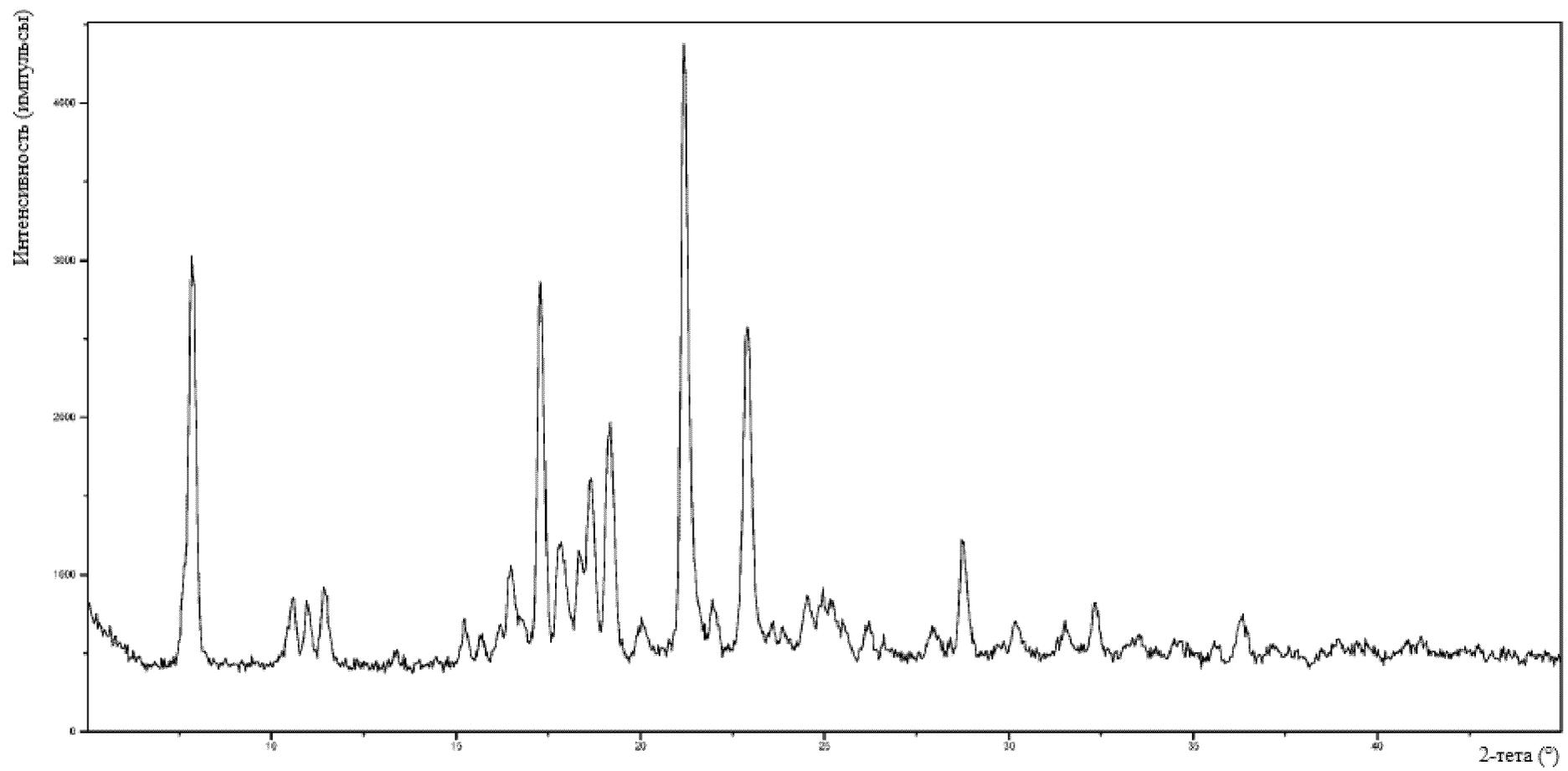
**Фиг. 56**



Фиг. 57



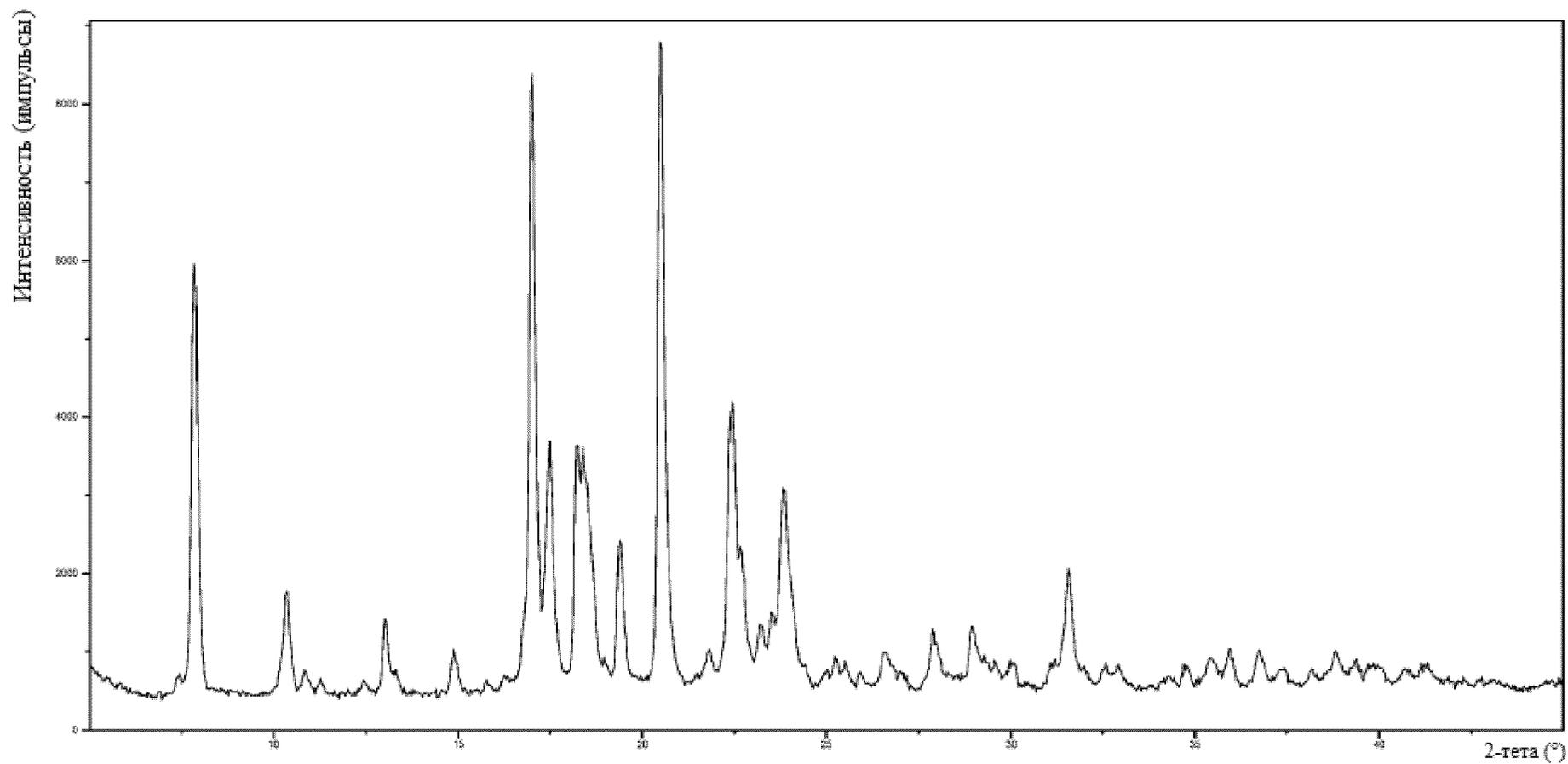
**ФИГ. 58**



59/96

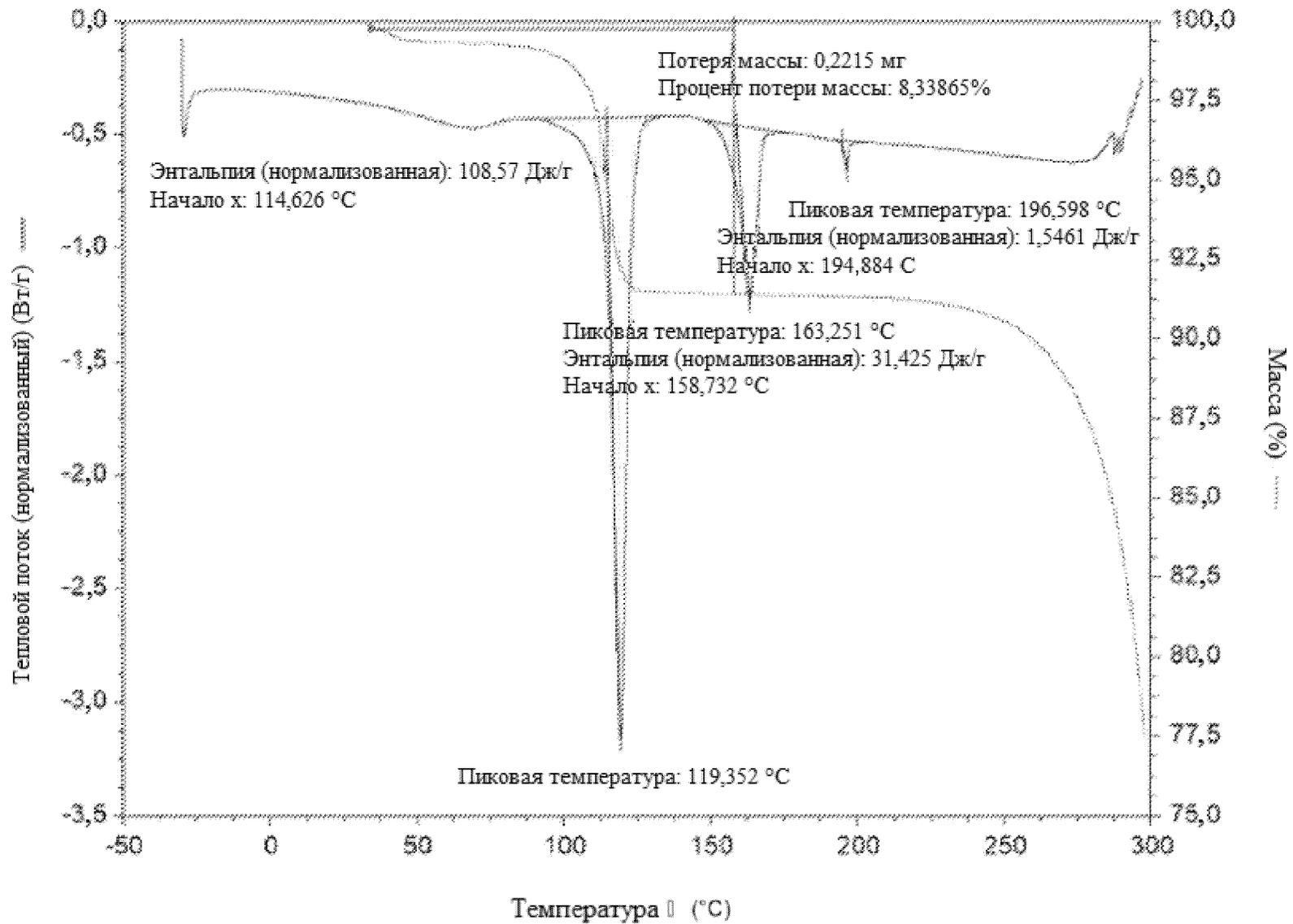


**ФИГ. 60**

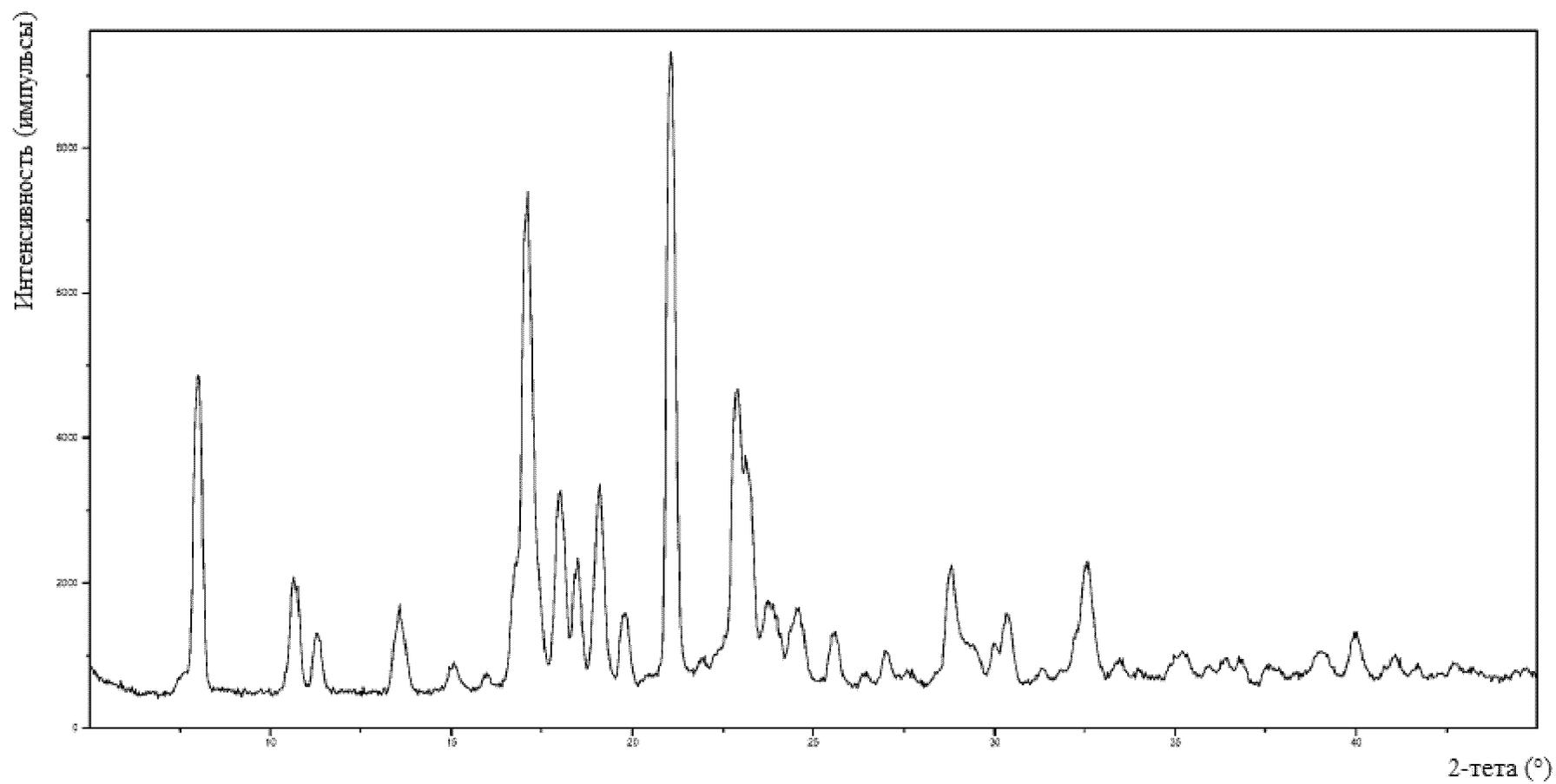


61/96

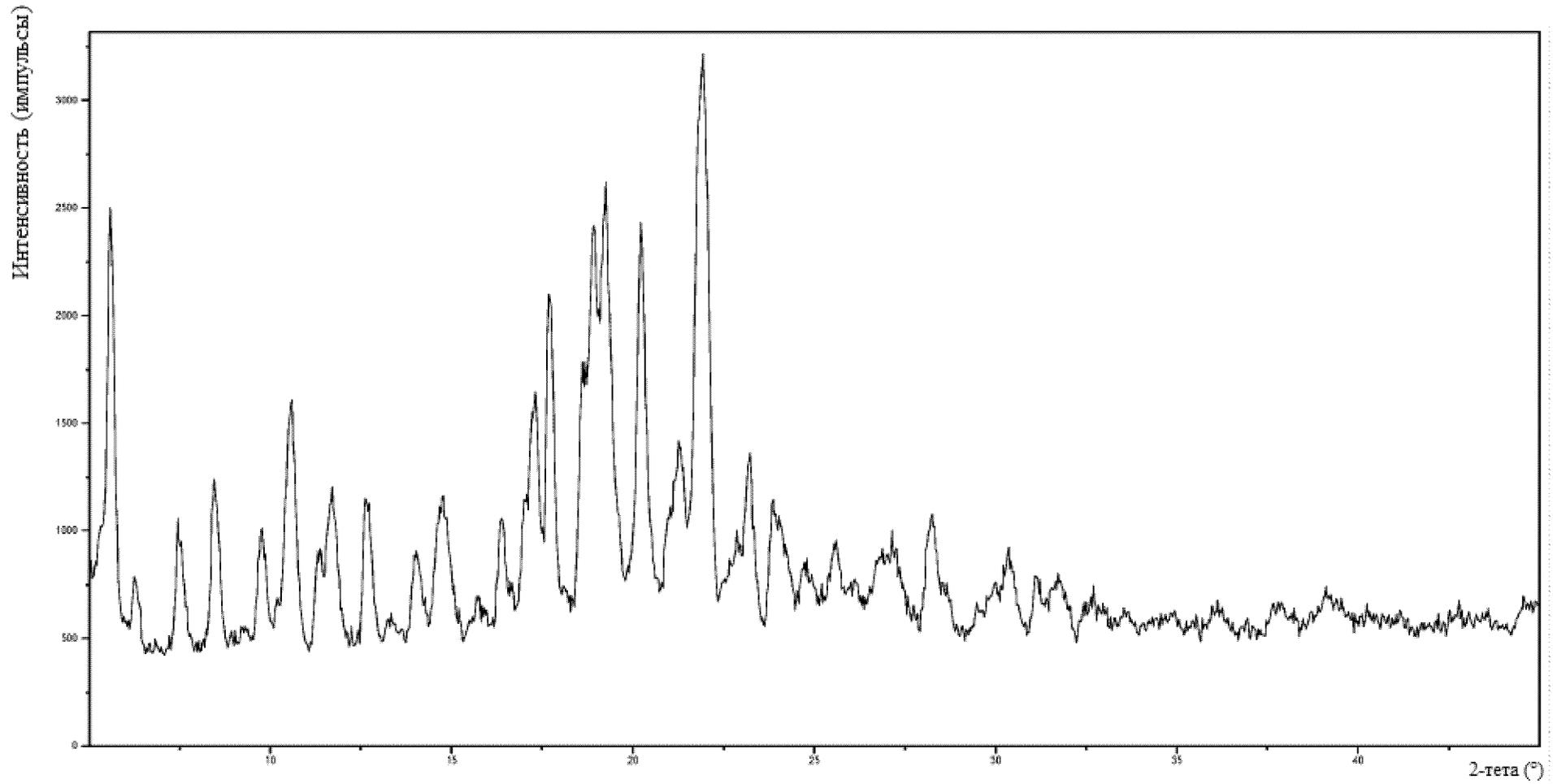
Фиг. 61



Фиг. 62

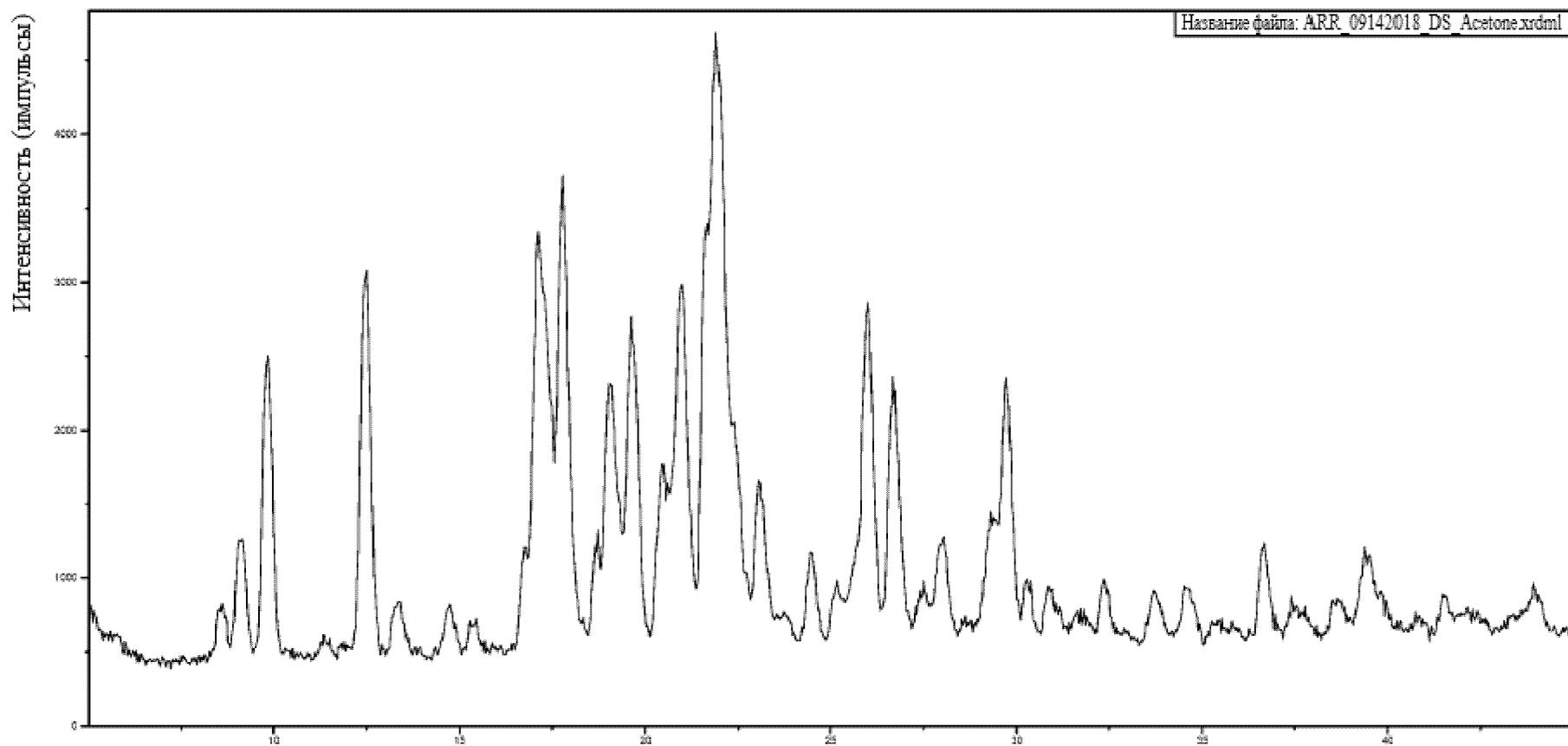


Фиг. 63

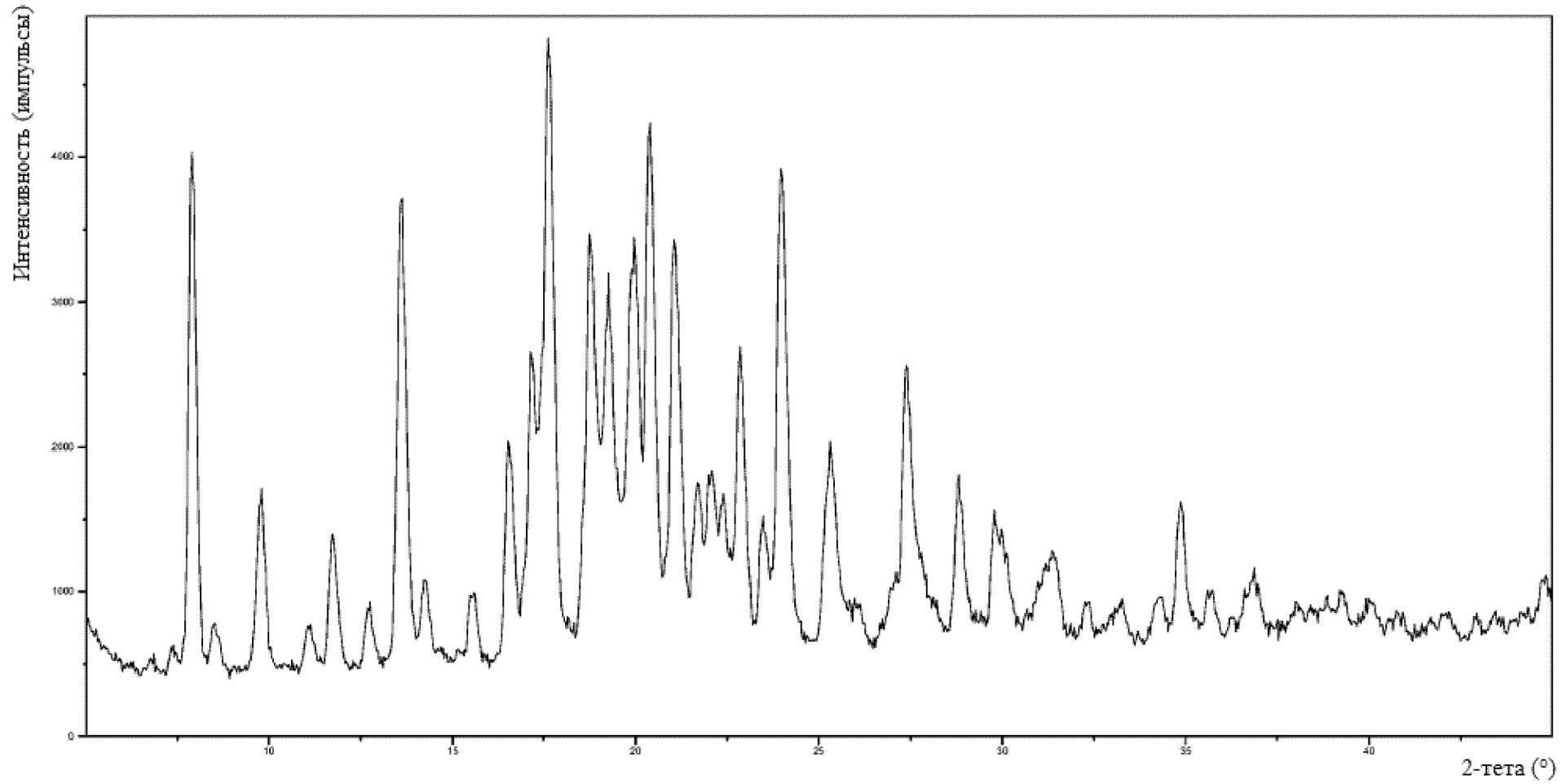


64/96

**Фиг. 64**

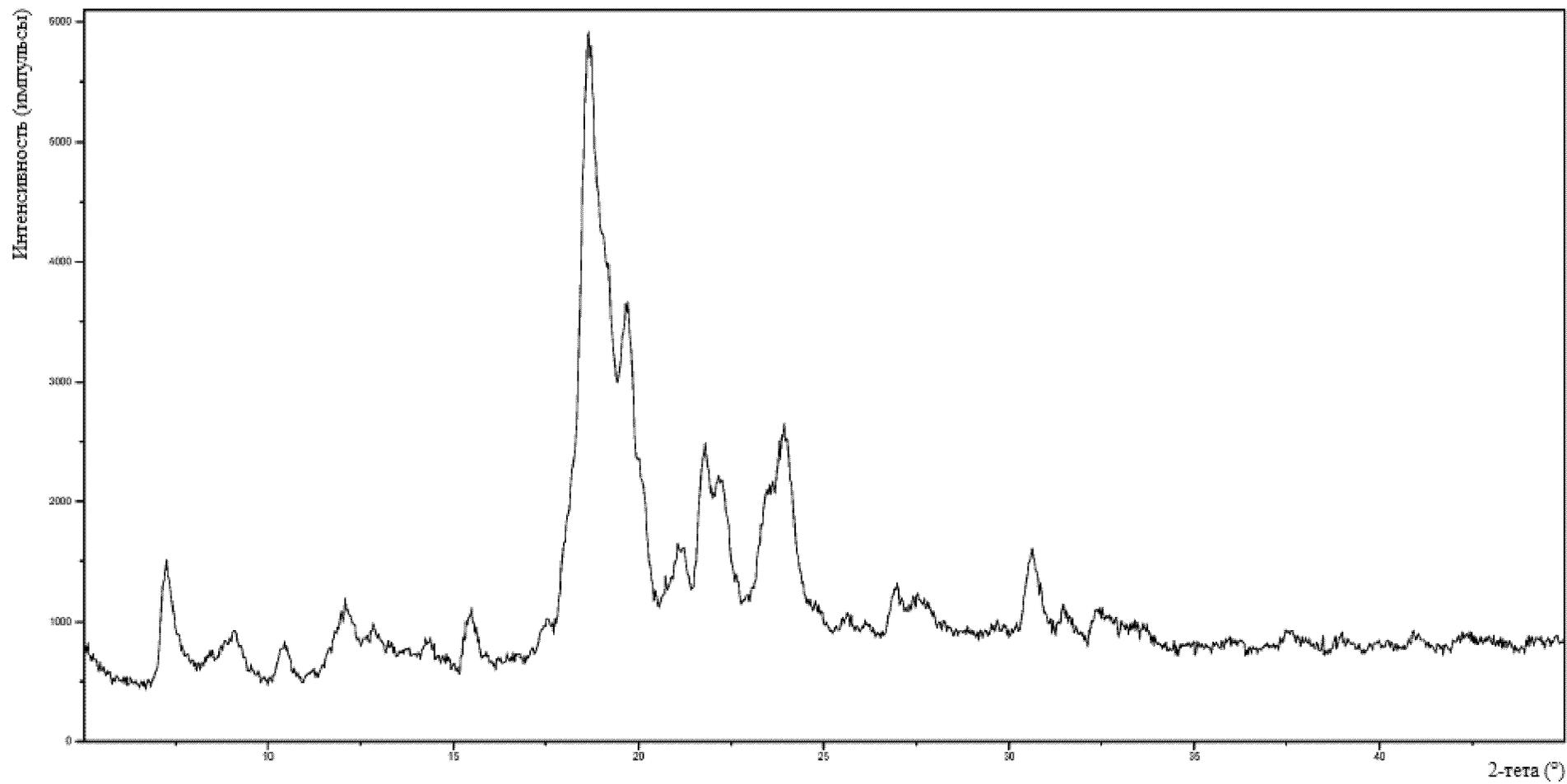


**Фиг. 65**



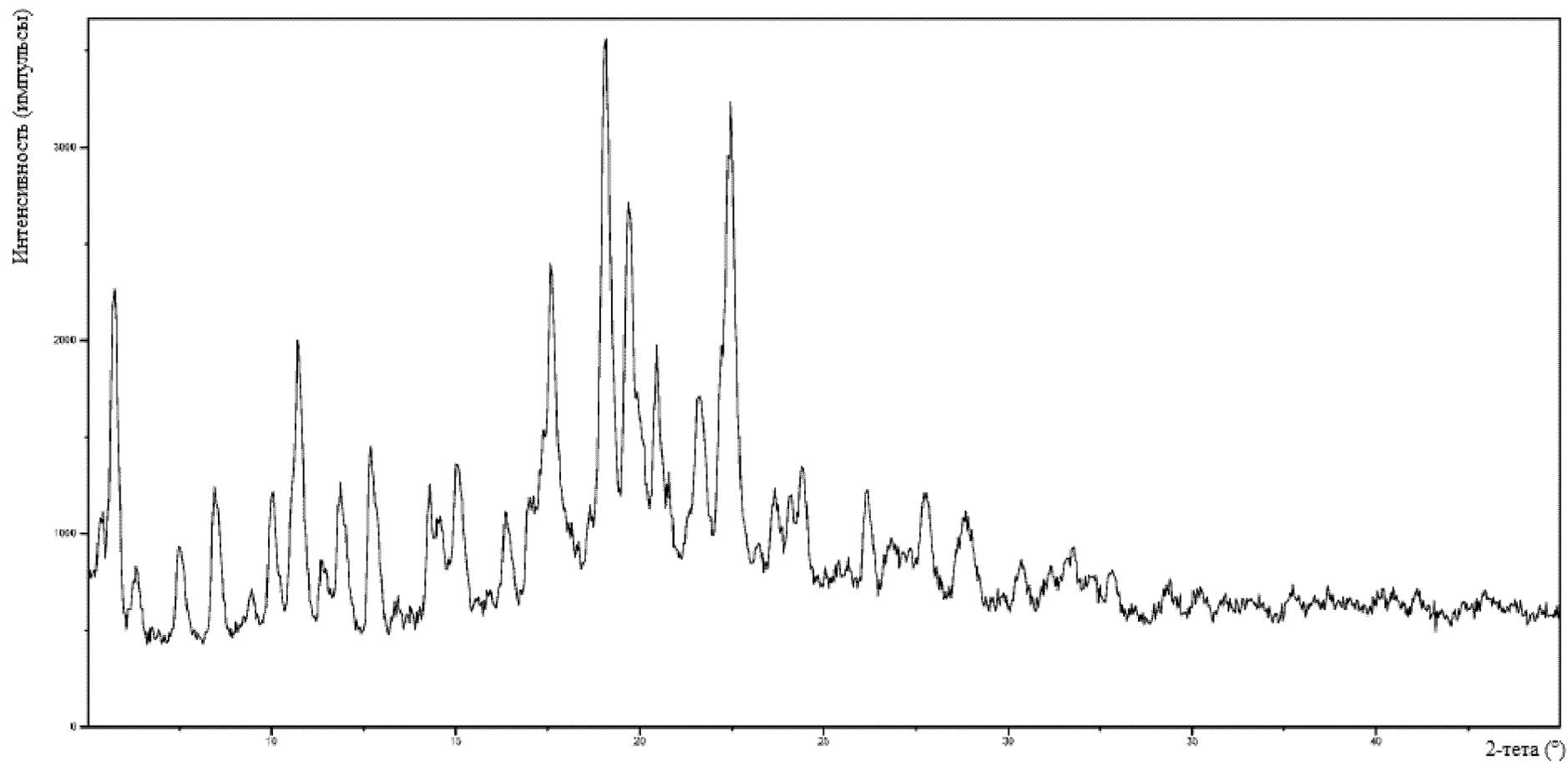
96/99

Фиг. 66



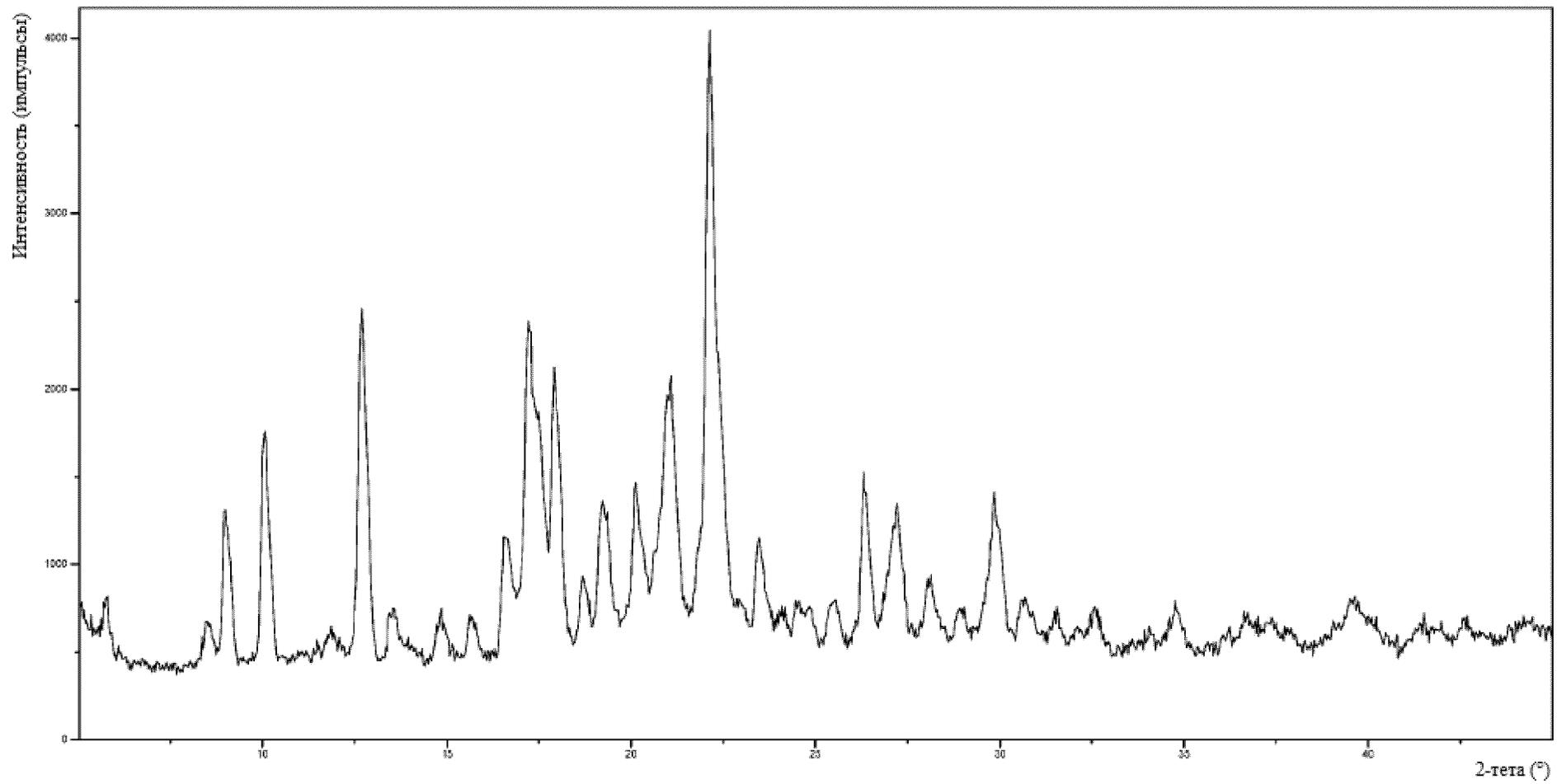
67/96

**Фиг. 67**



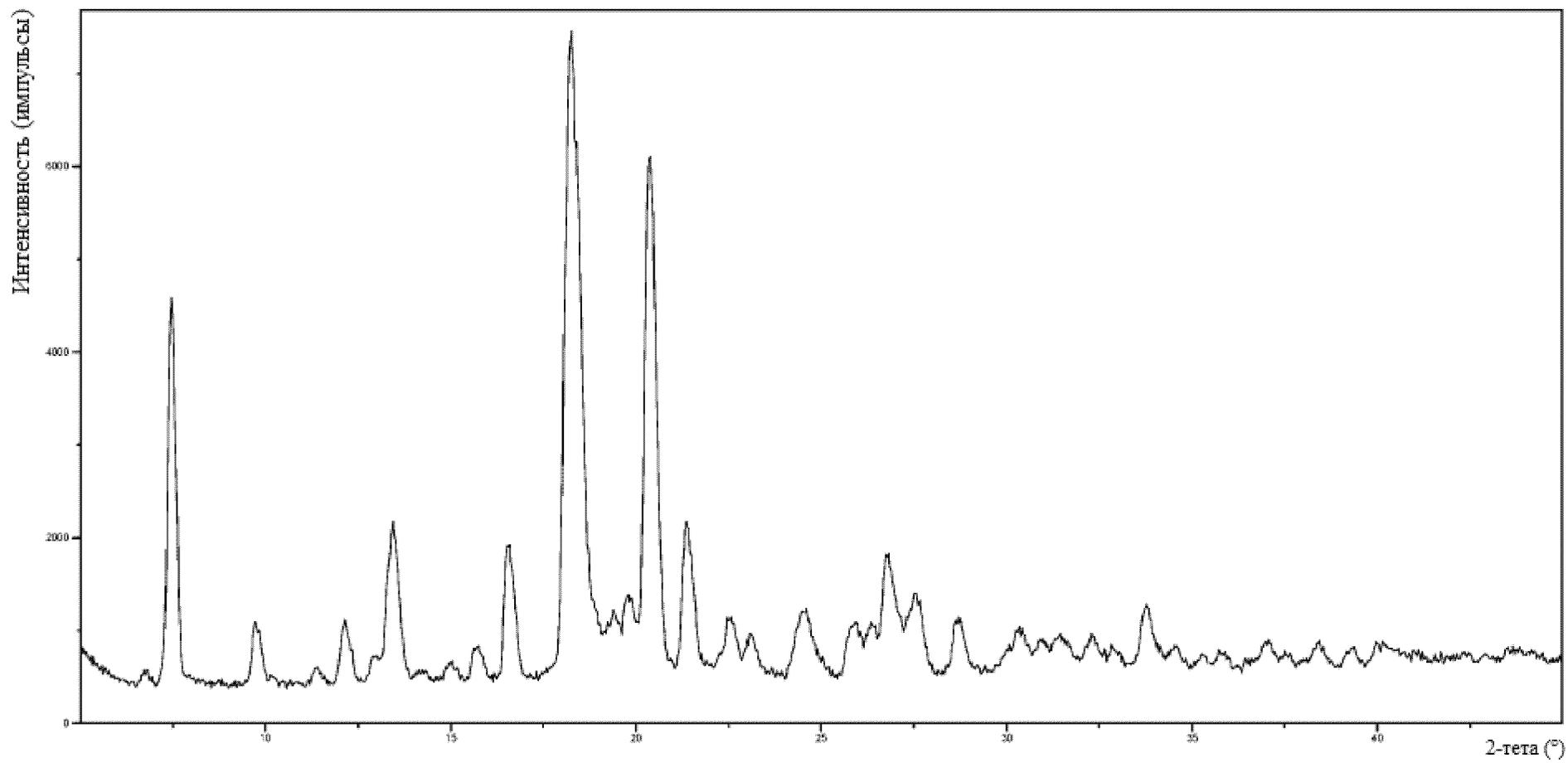
96/89

Фиг. 68



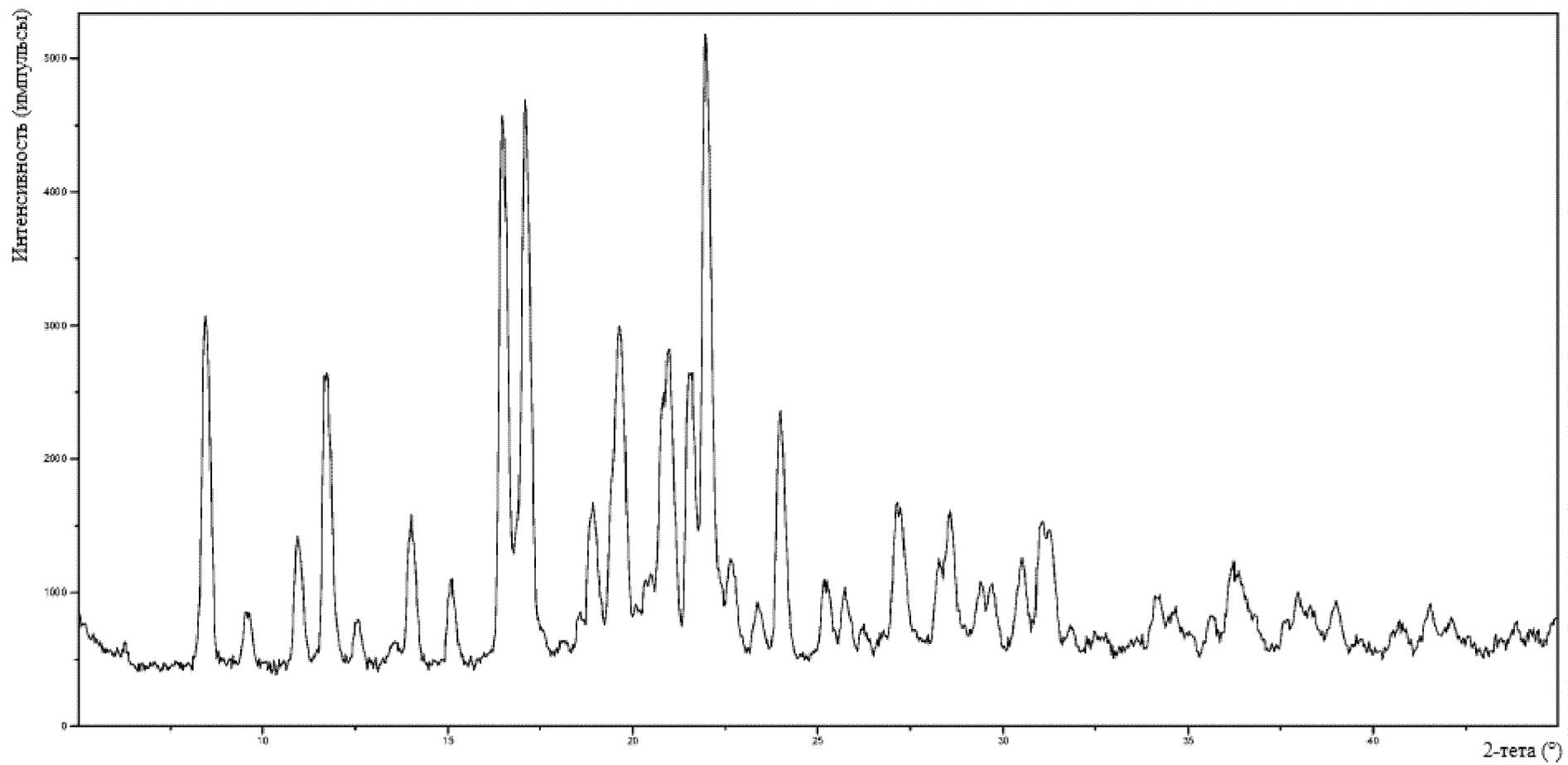
96/69

Фиг. 69



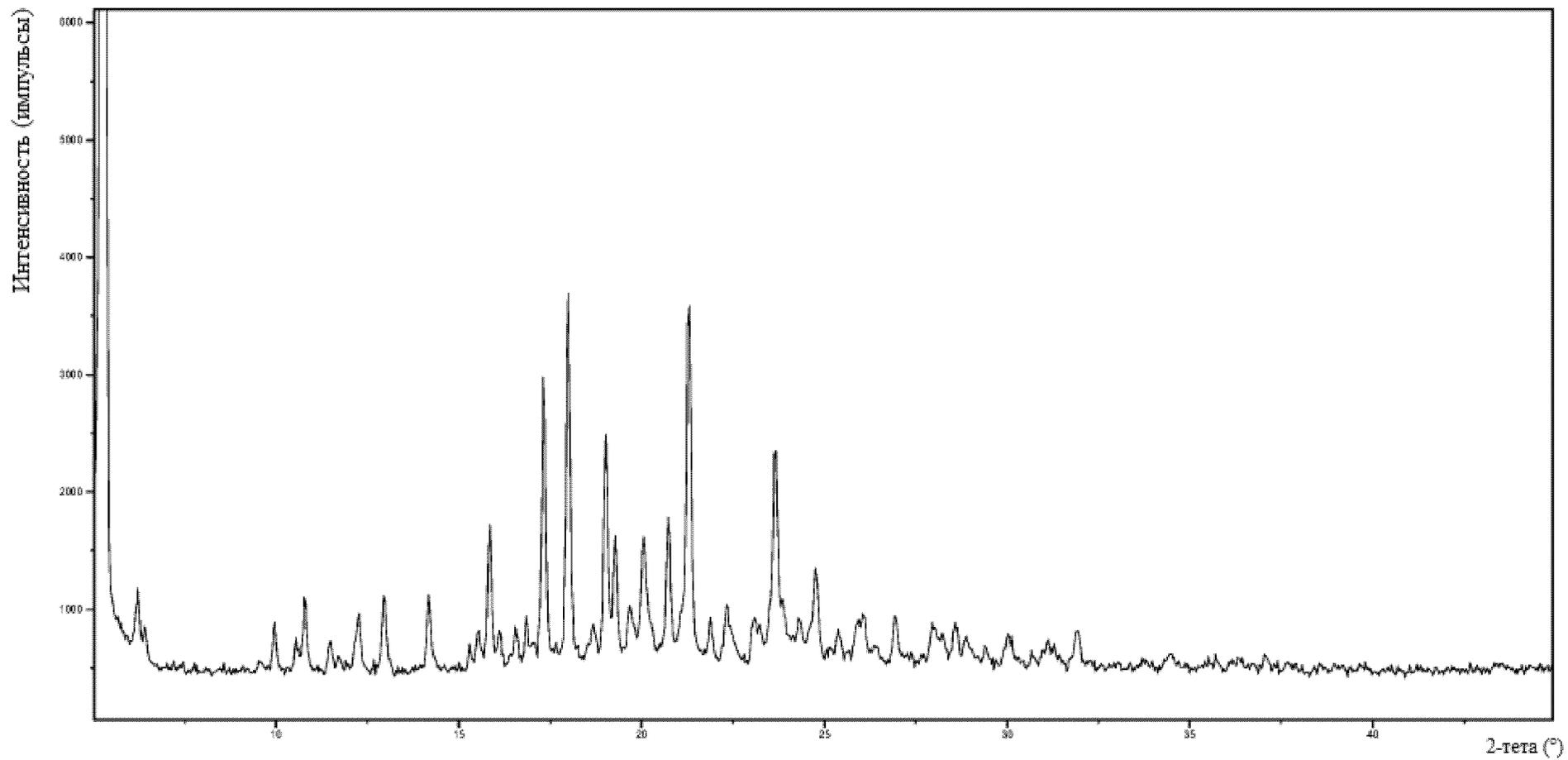
70/96

Фиг. 70



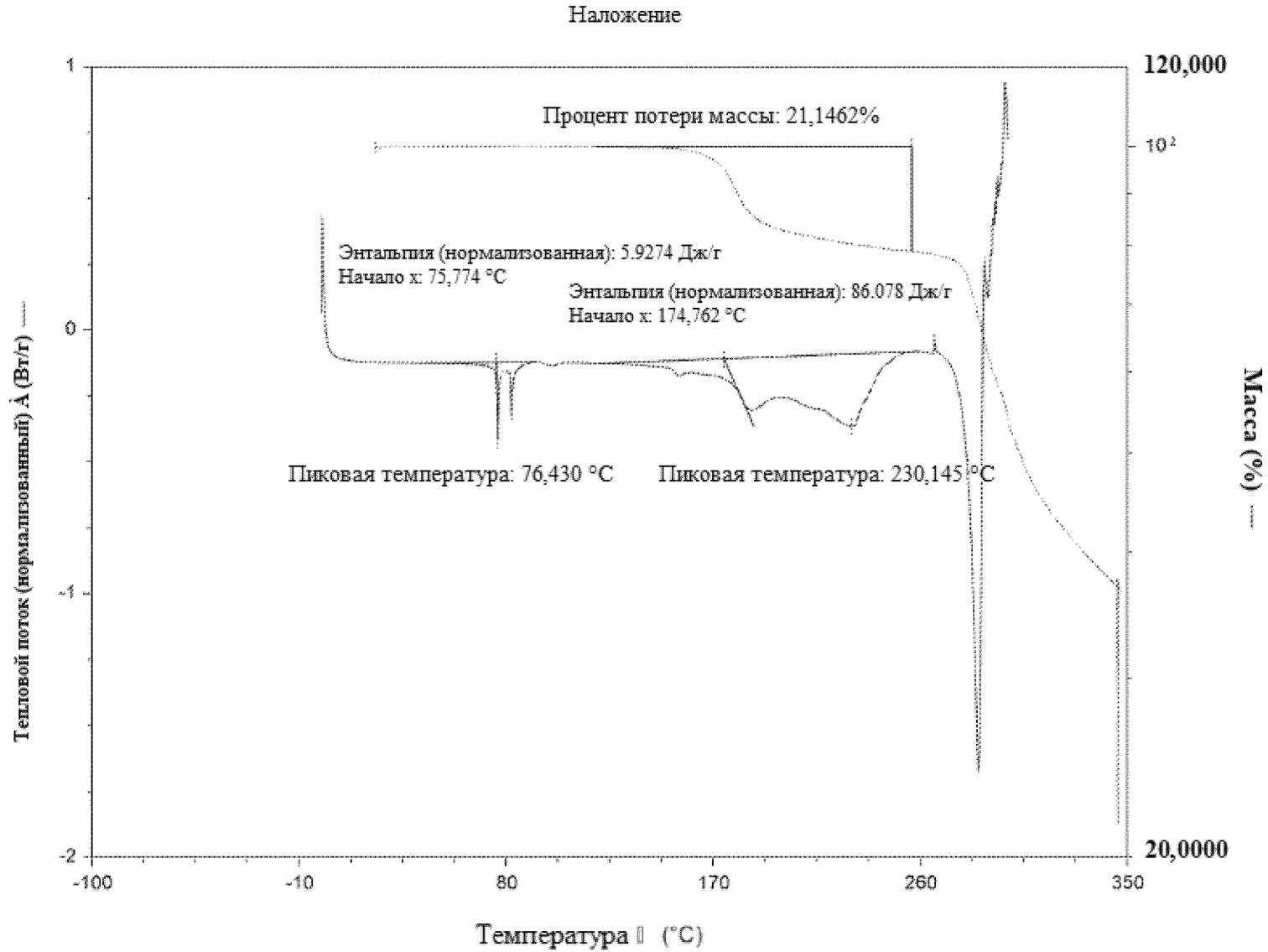
71/96

Фиг. 71



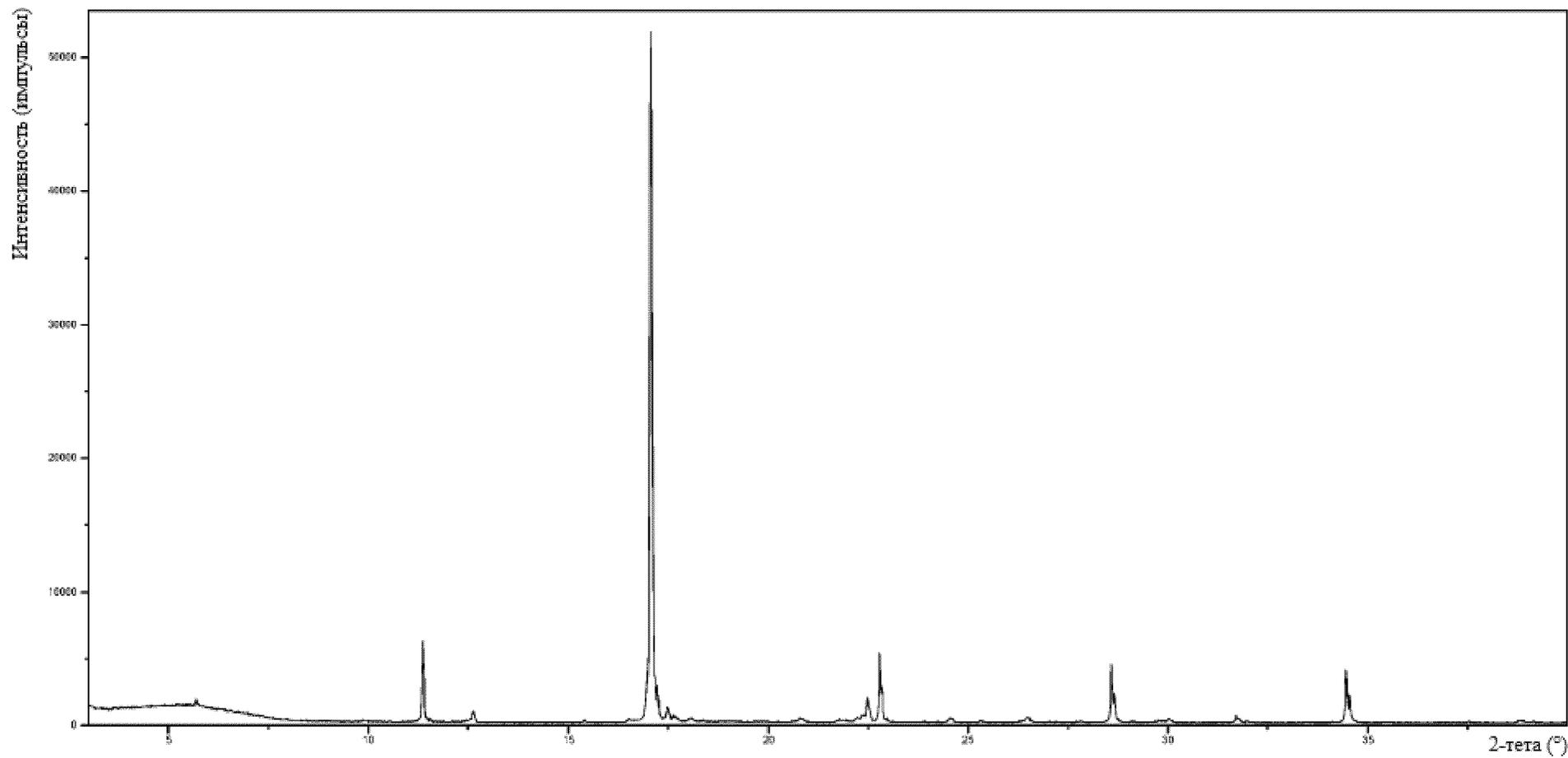
72/96

Фиг. 72



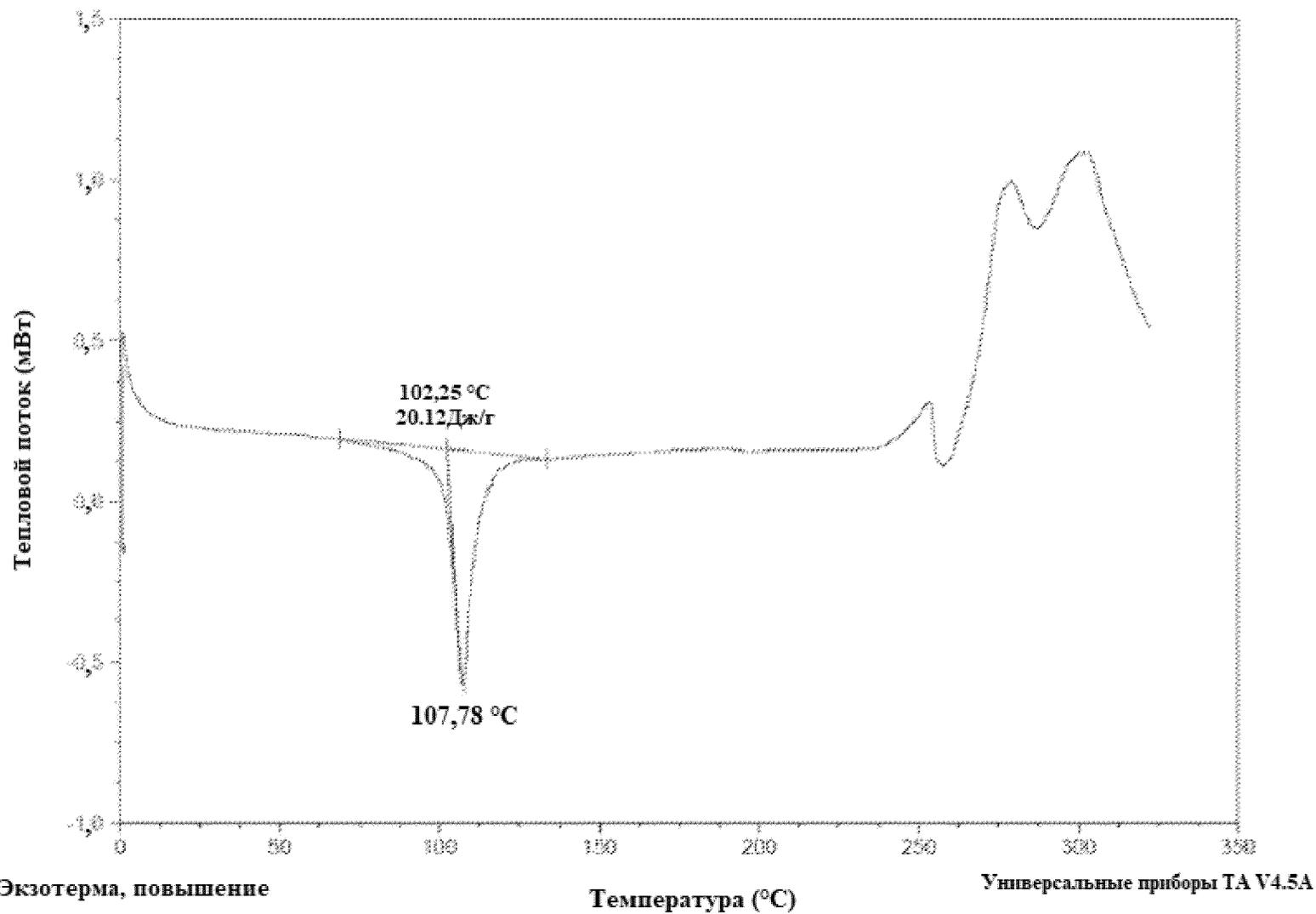
73/96

ФИГ. 73



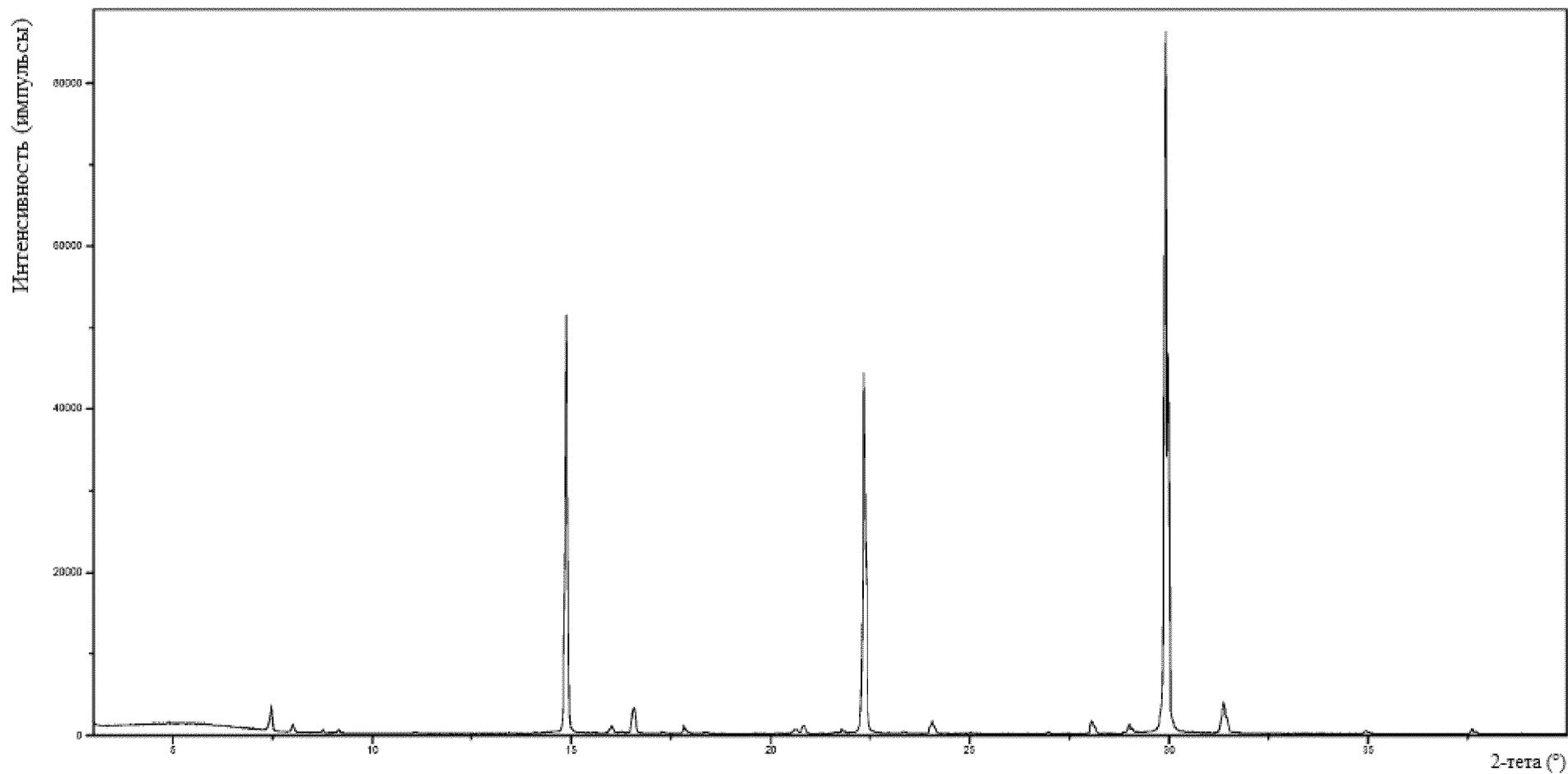
74/96

**Фиг. 74**



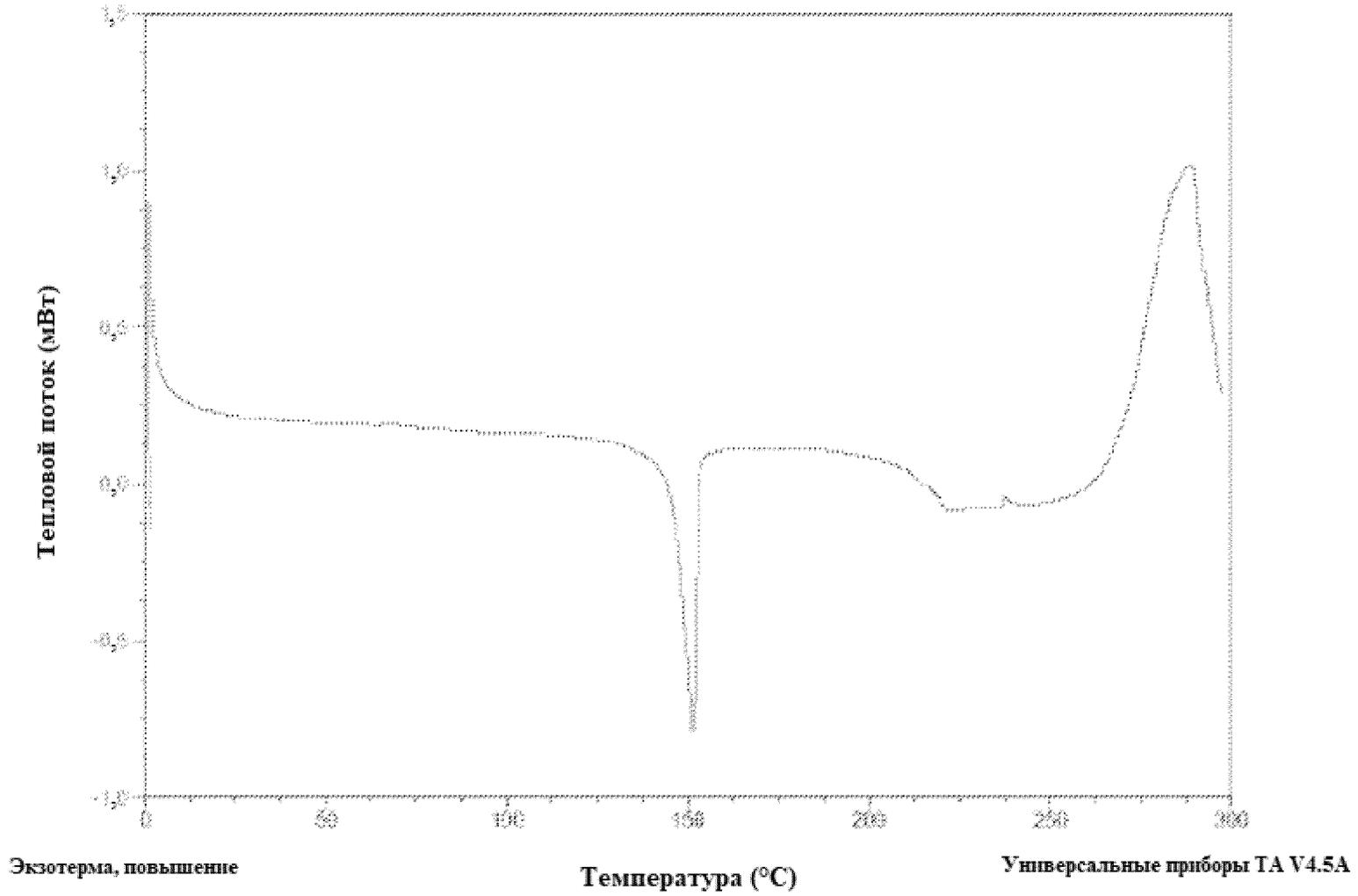
75/96

Фиг. 75

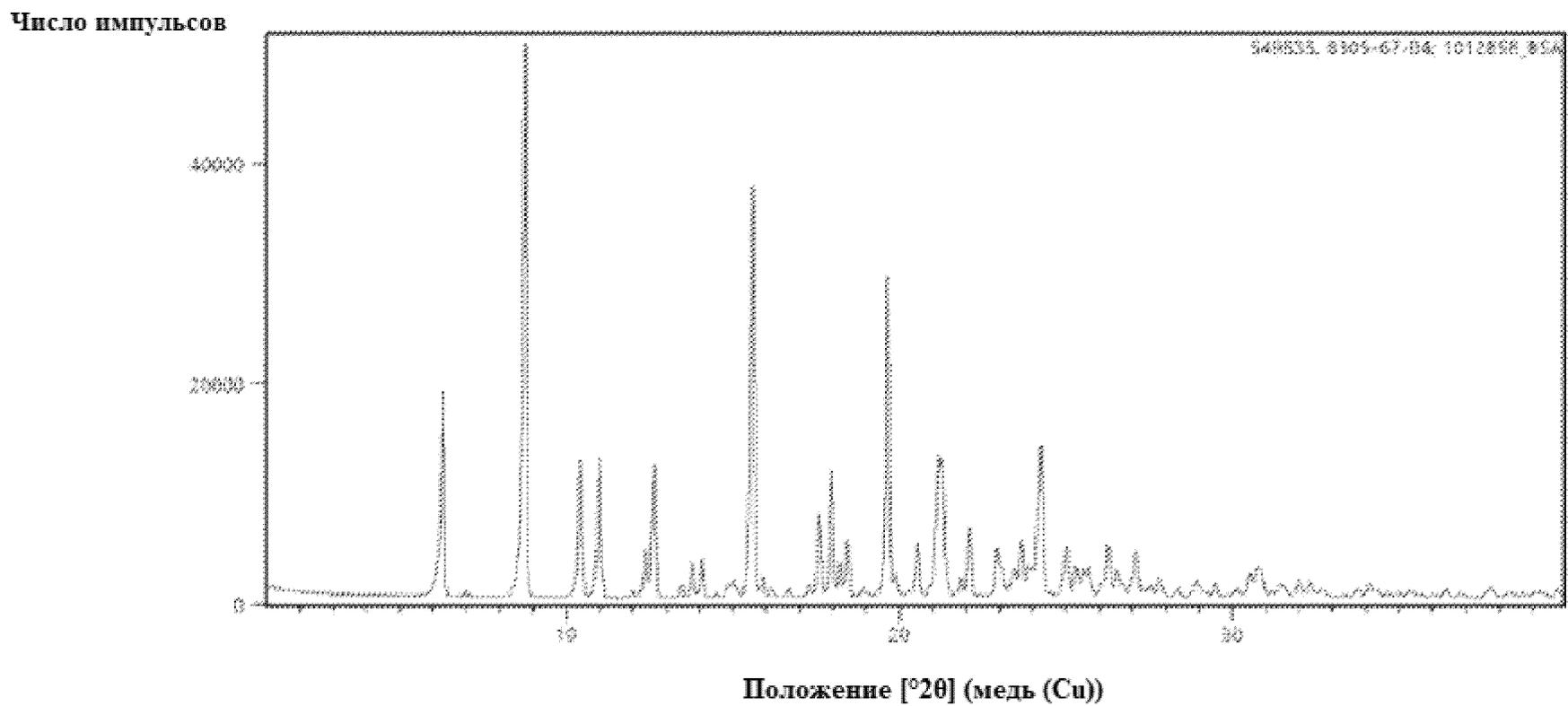


76/96

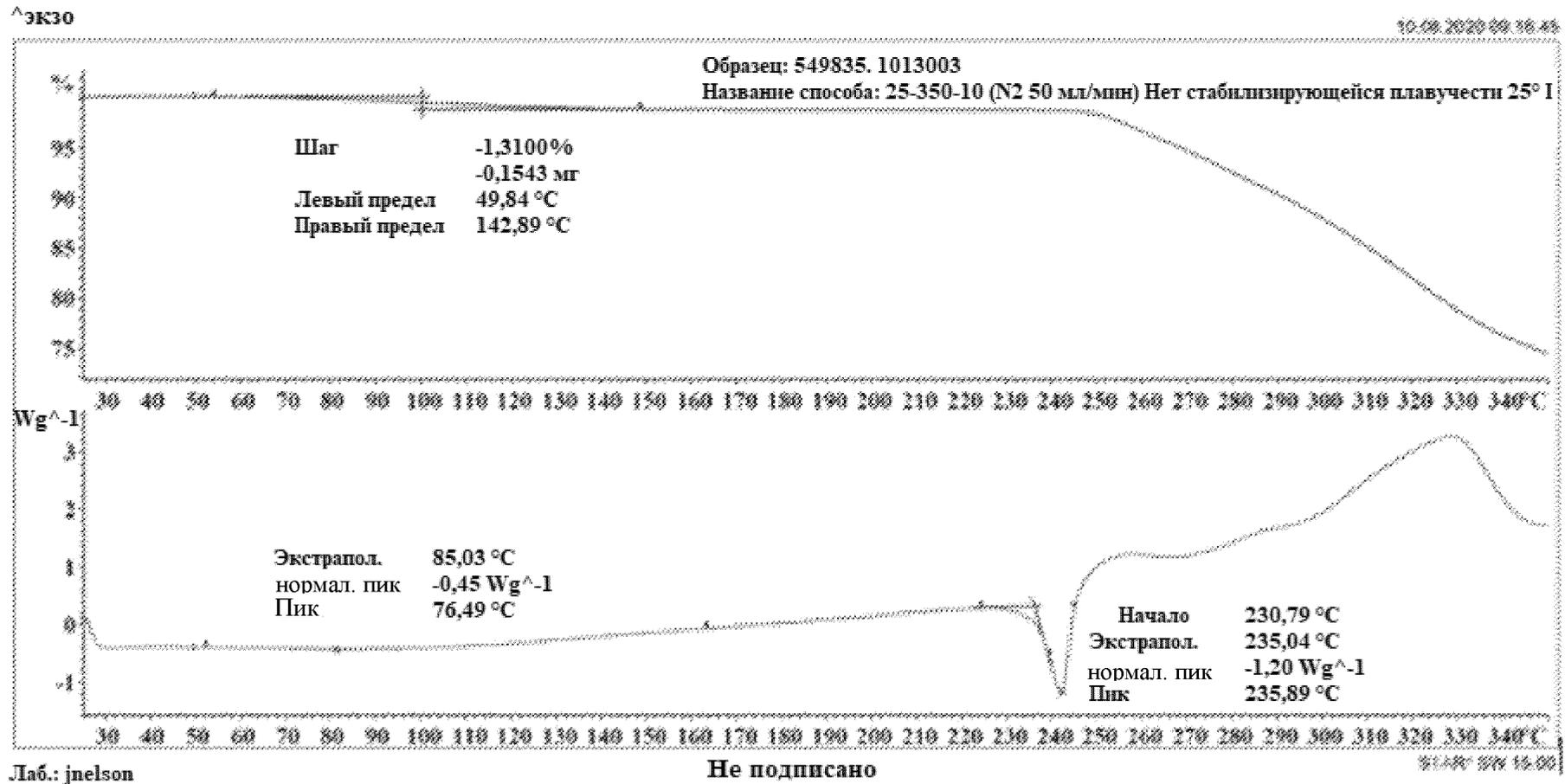
**Фиг. 76**



Фиг. 77

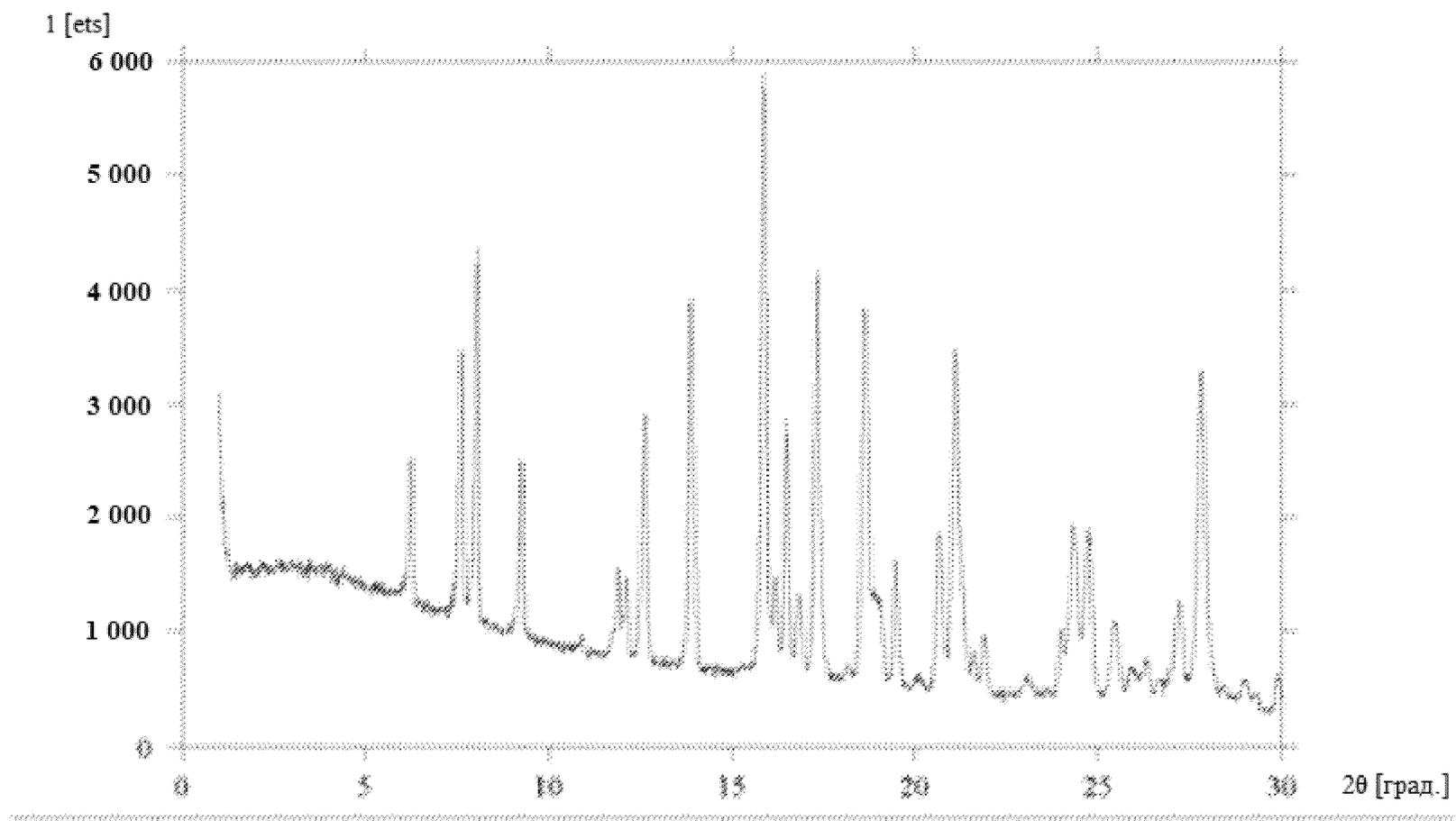


# Фиг. 78

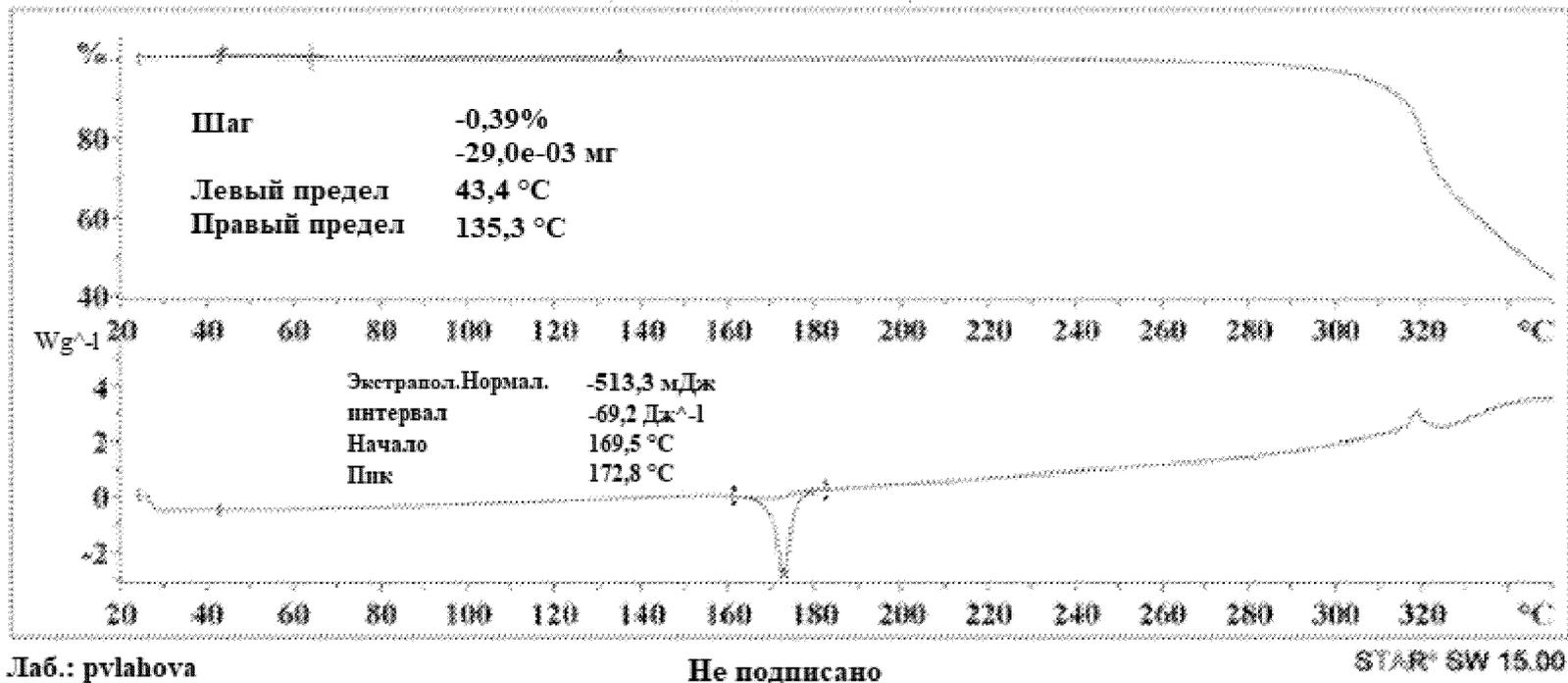


79/96

**ФИГ. 79**

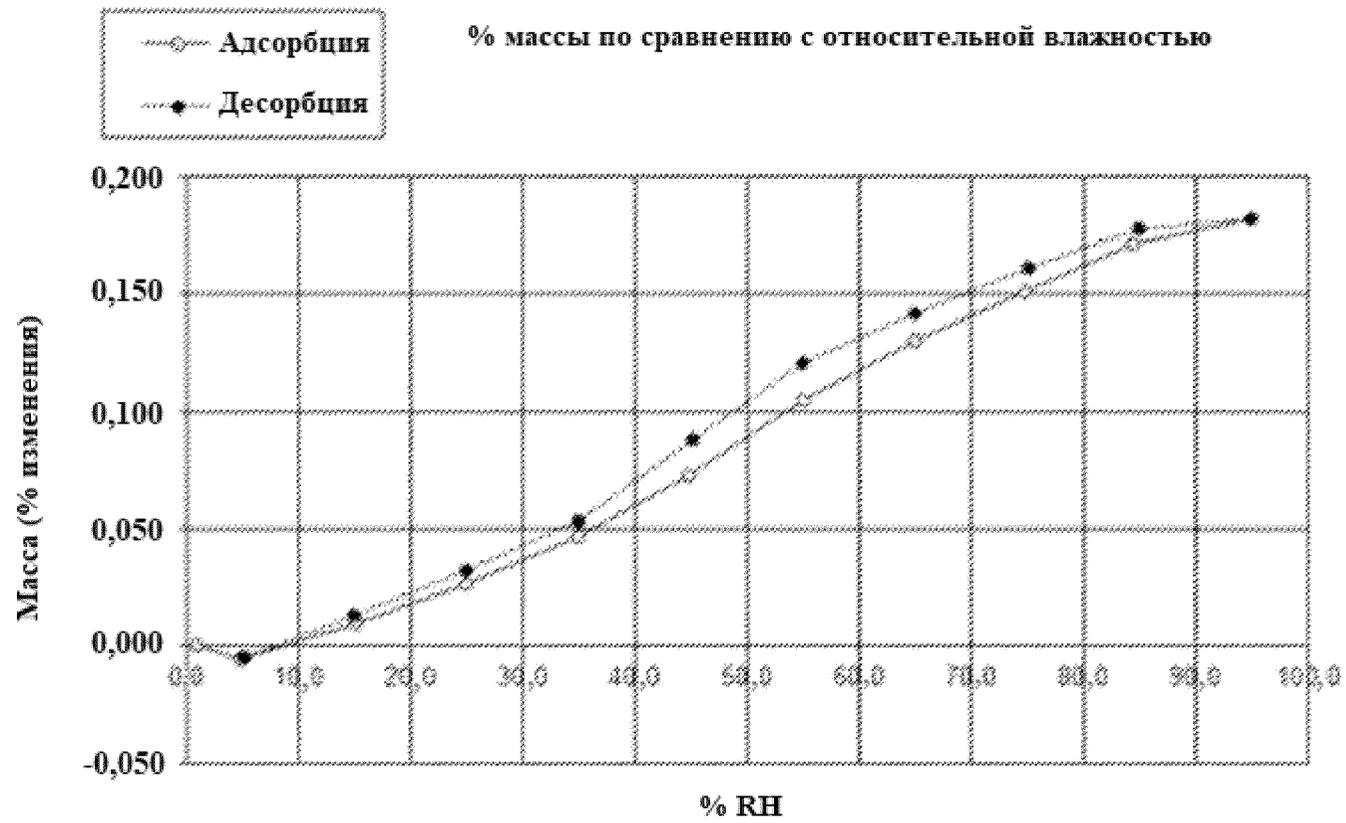


Фиг. 80

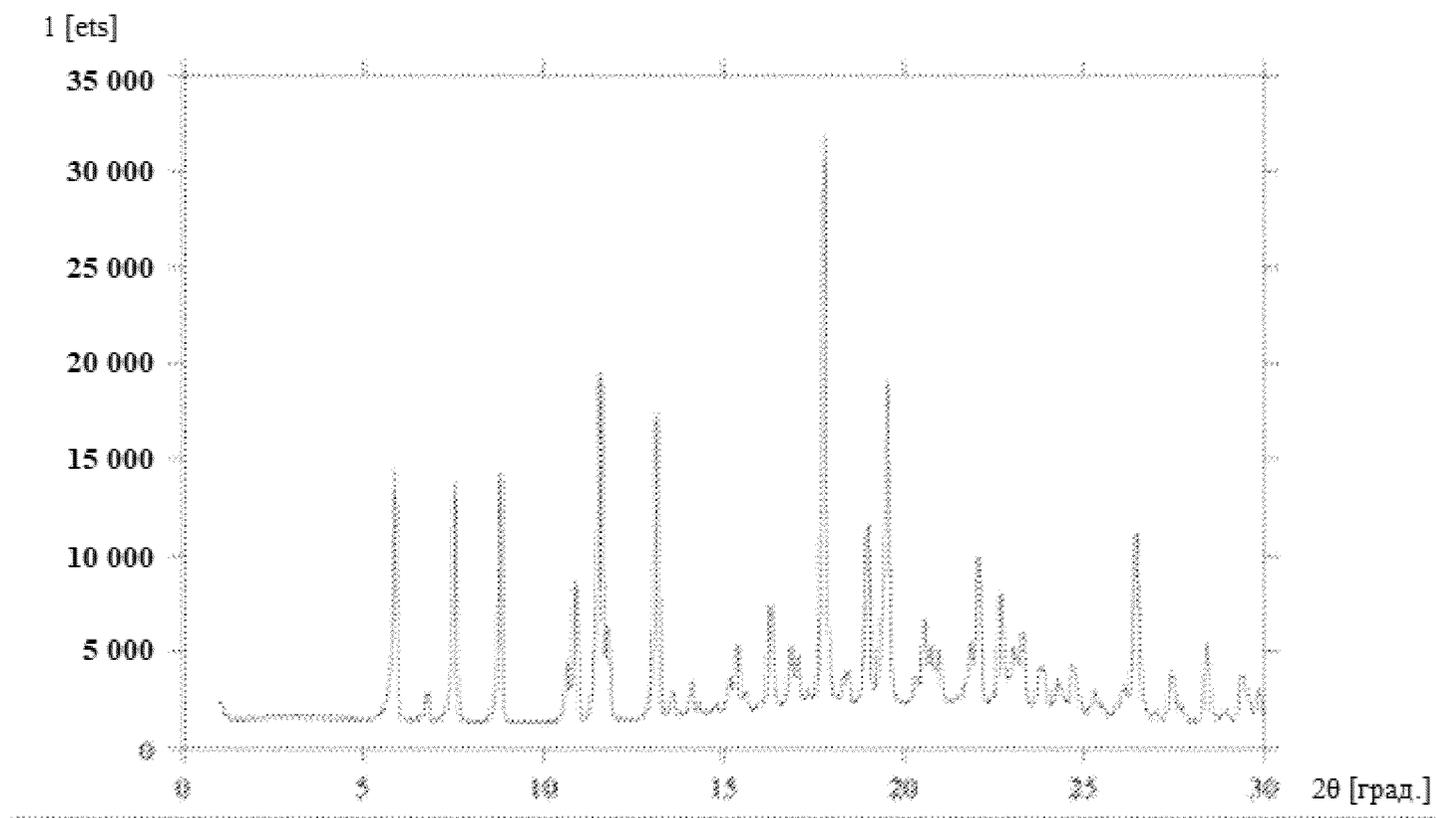


81/96

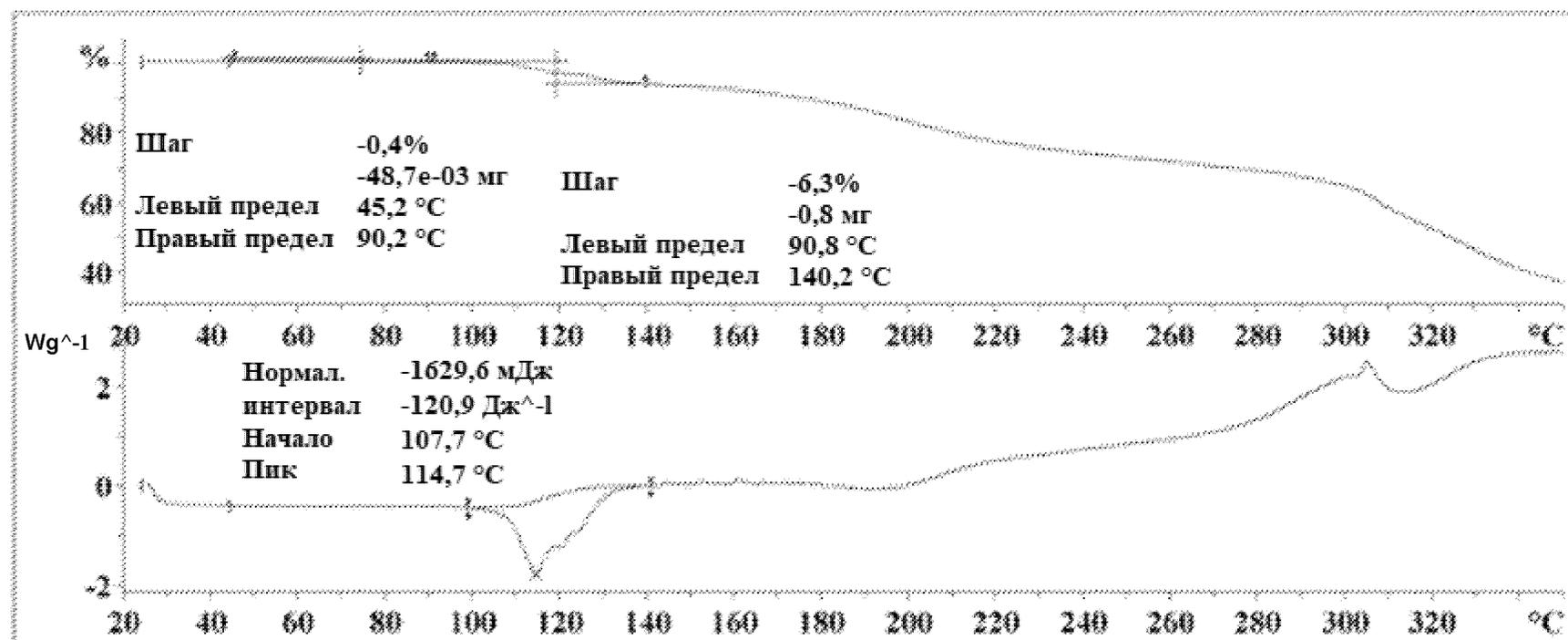
Фиг. 81



**ФИГ. 82**



Фиг. 83



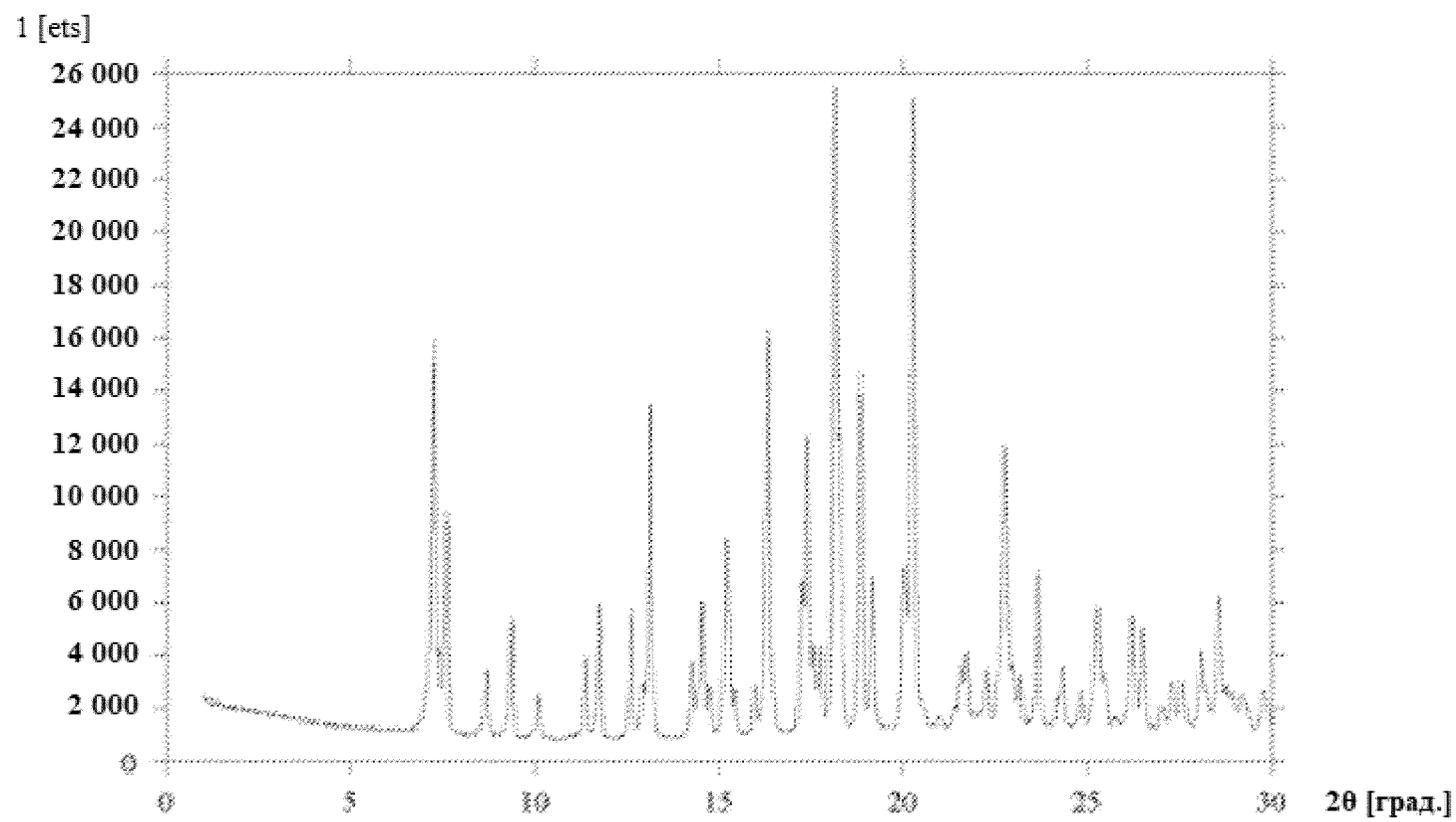
Лаб.: pvlahova

Не подписано

STAR® SW 15.00

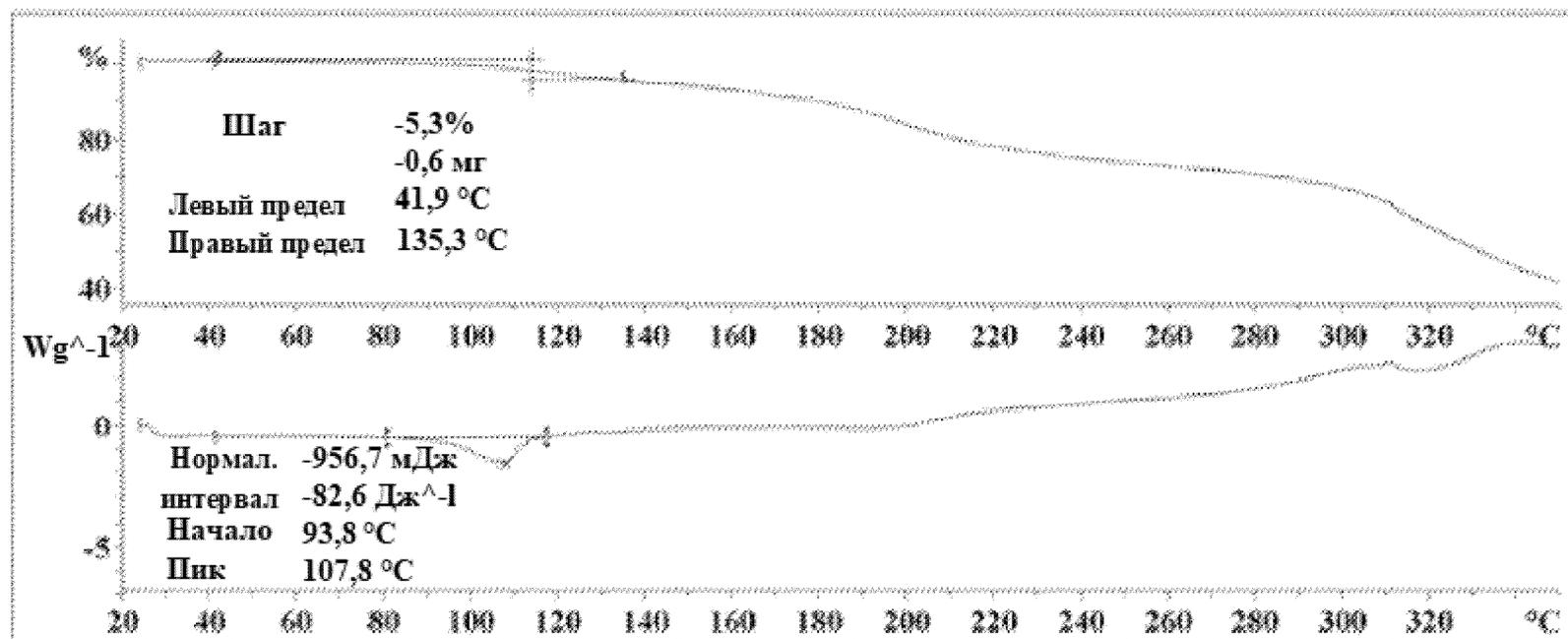
84/96

**Фиг. 84**



85/96

Фиг. 85



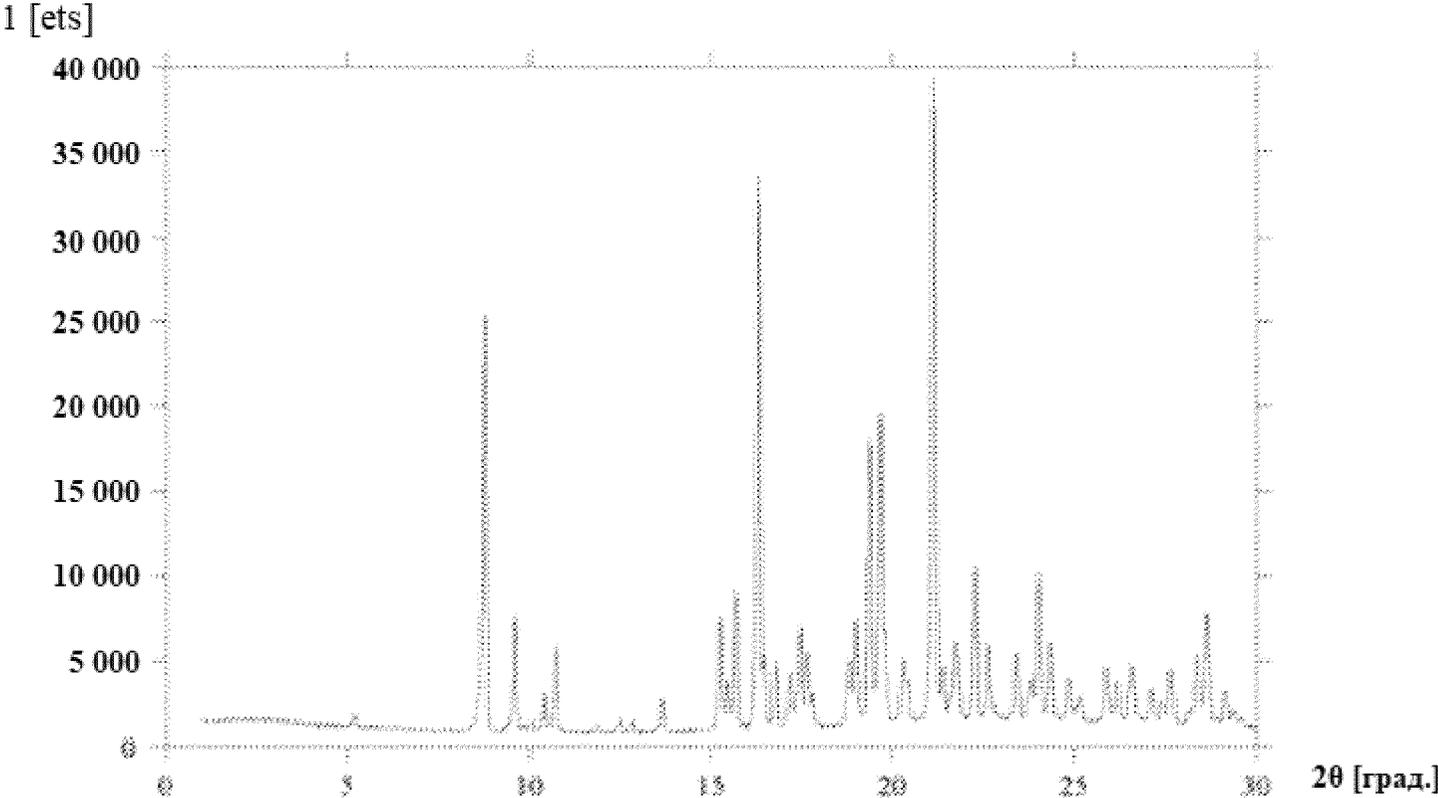
Лаб.: pvlahova

Не подписано

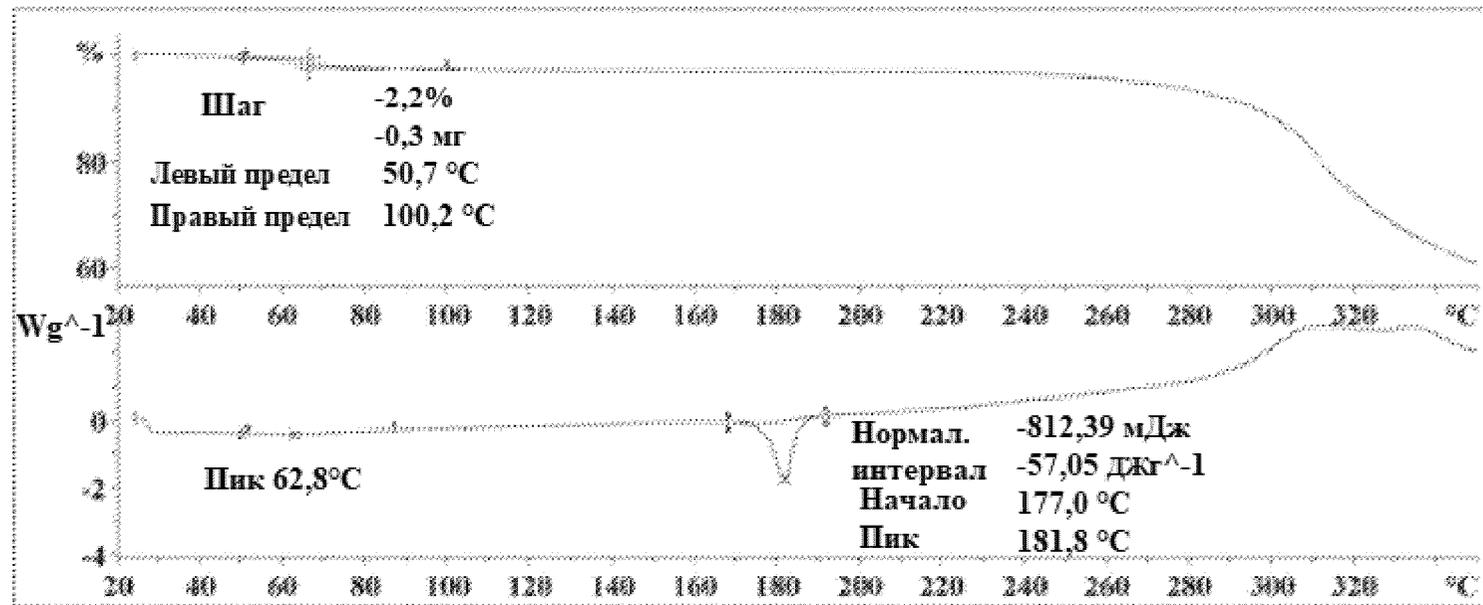
STAR® SW 15.00

96/98

**Фиг. 86**



Фиг. 87



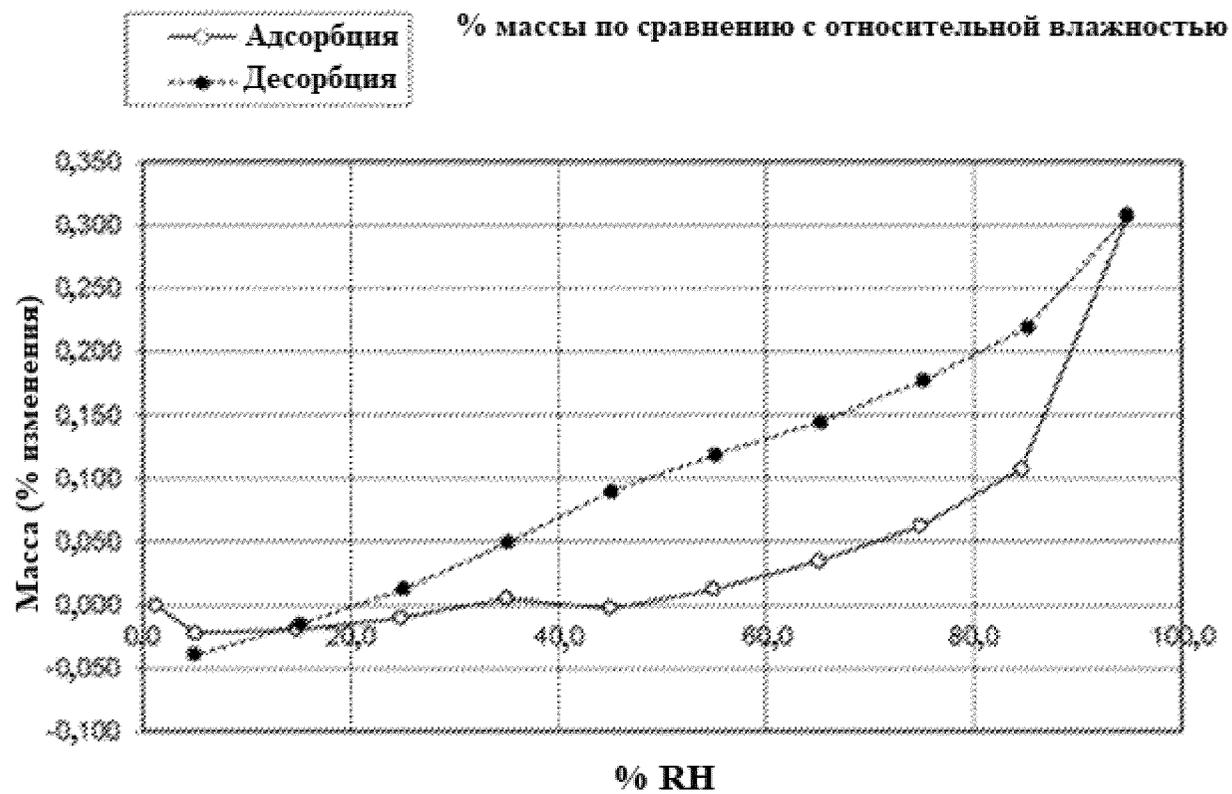
Лаб.: pvlahova

Не подписано

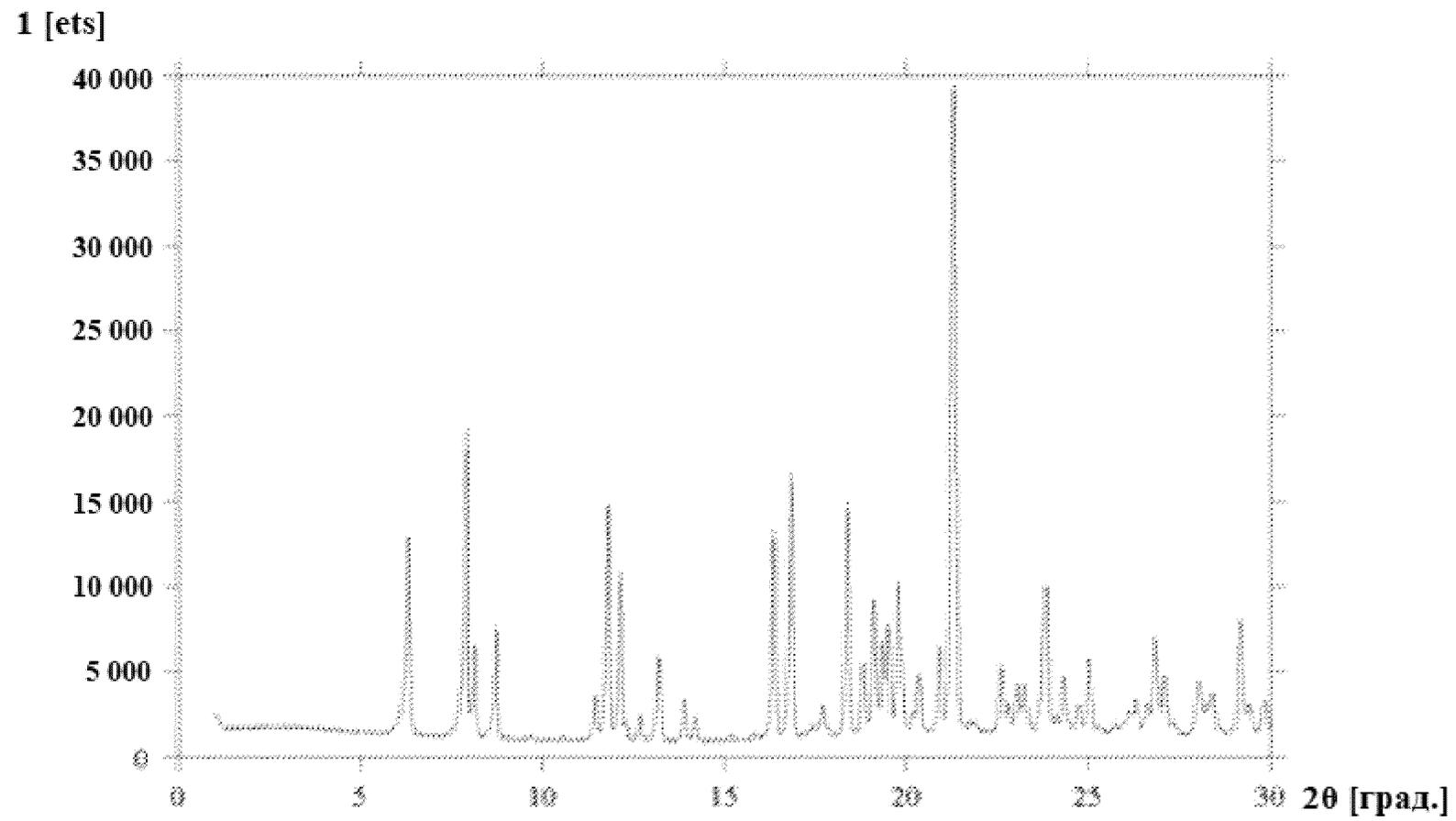
37/8° SW 15.00

88/96

Фиг. 88

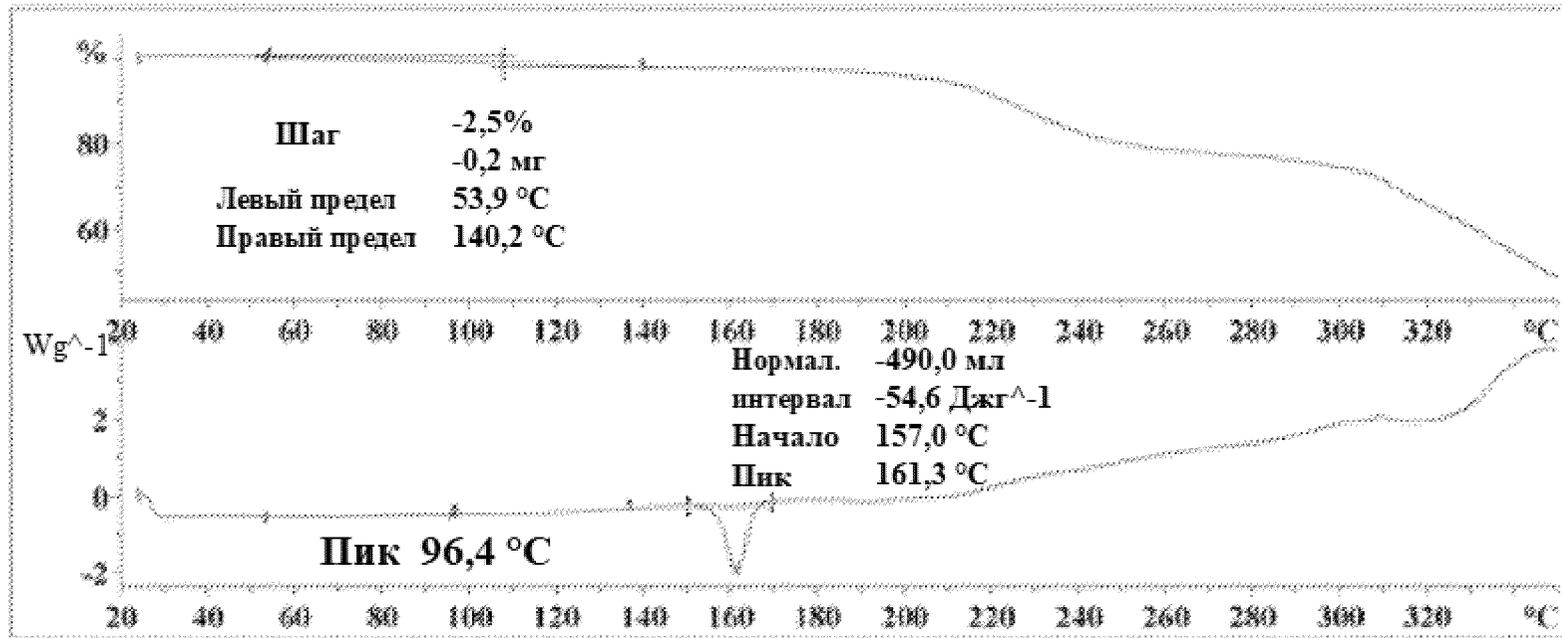


**Фиг. 89**



96/06

Фиг. 90



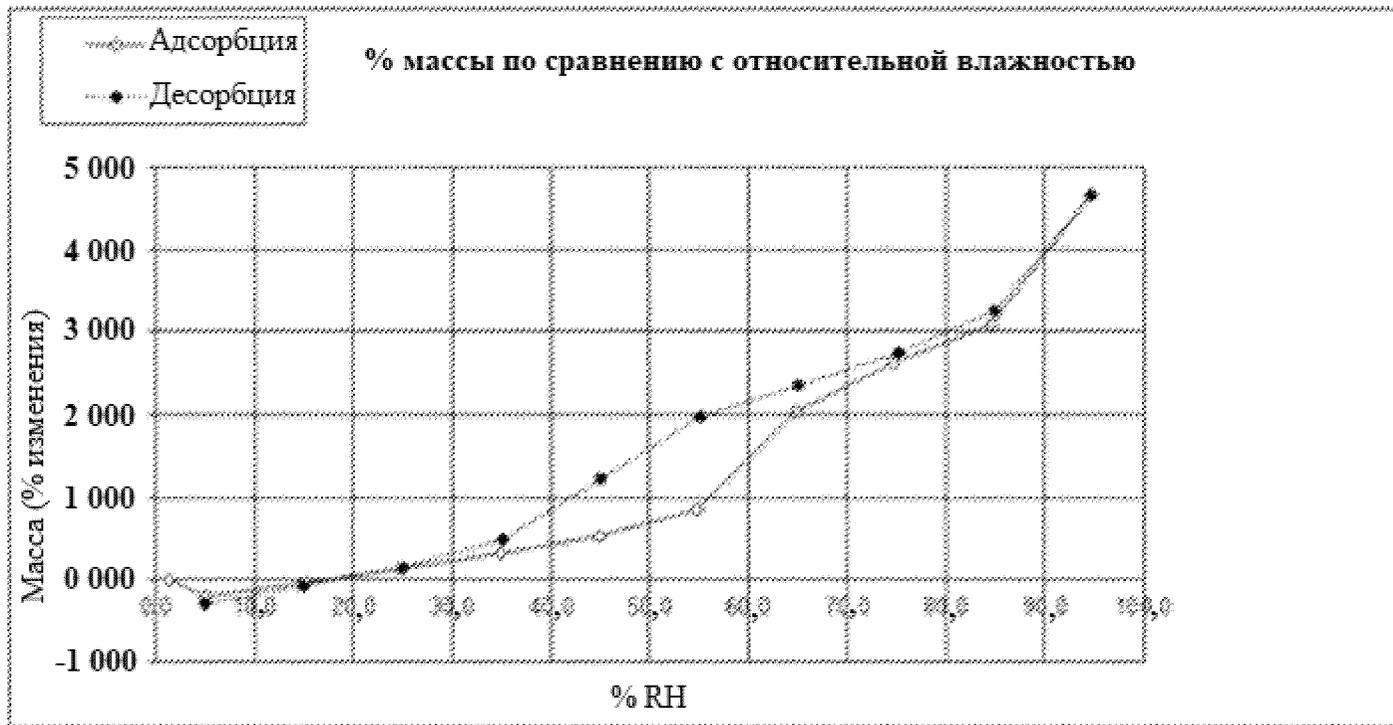
Лаб.: pvlahova

Не подписано

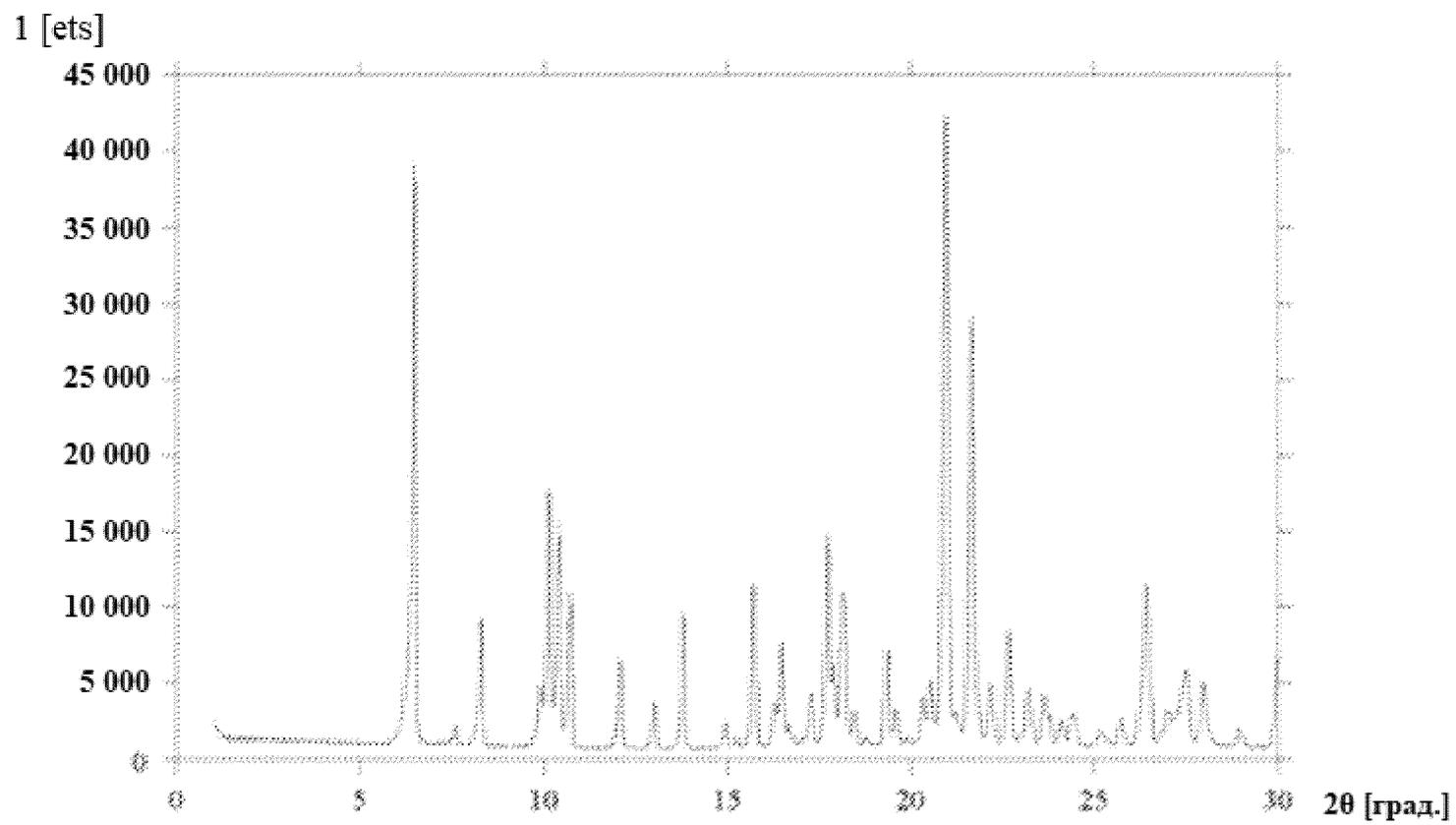
STAR® SW 15.00

91/96

Фиг. 91

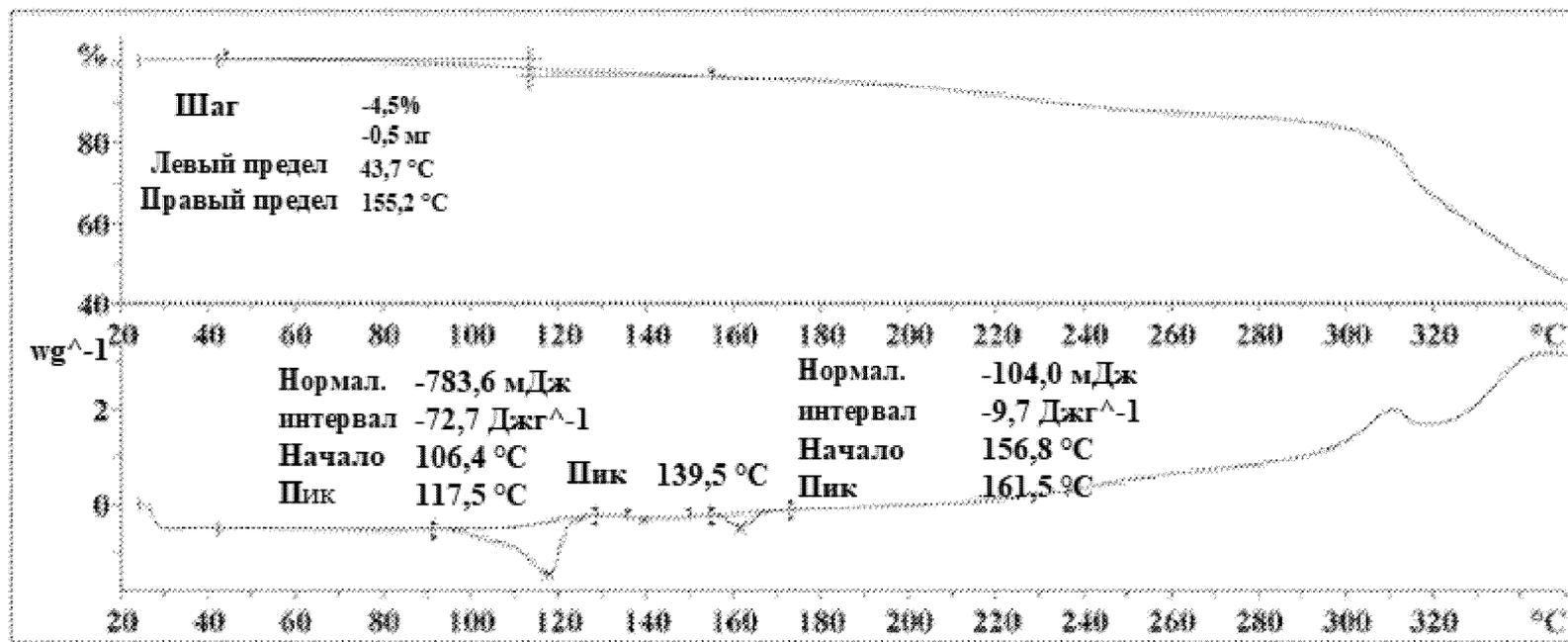


ФИГ. 92



93/96

Фиг. 93



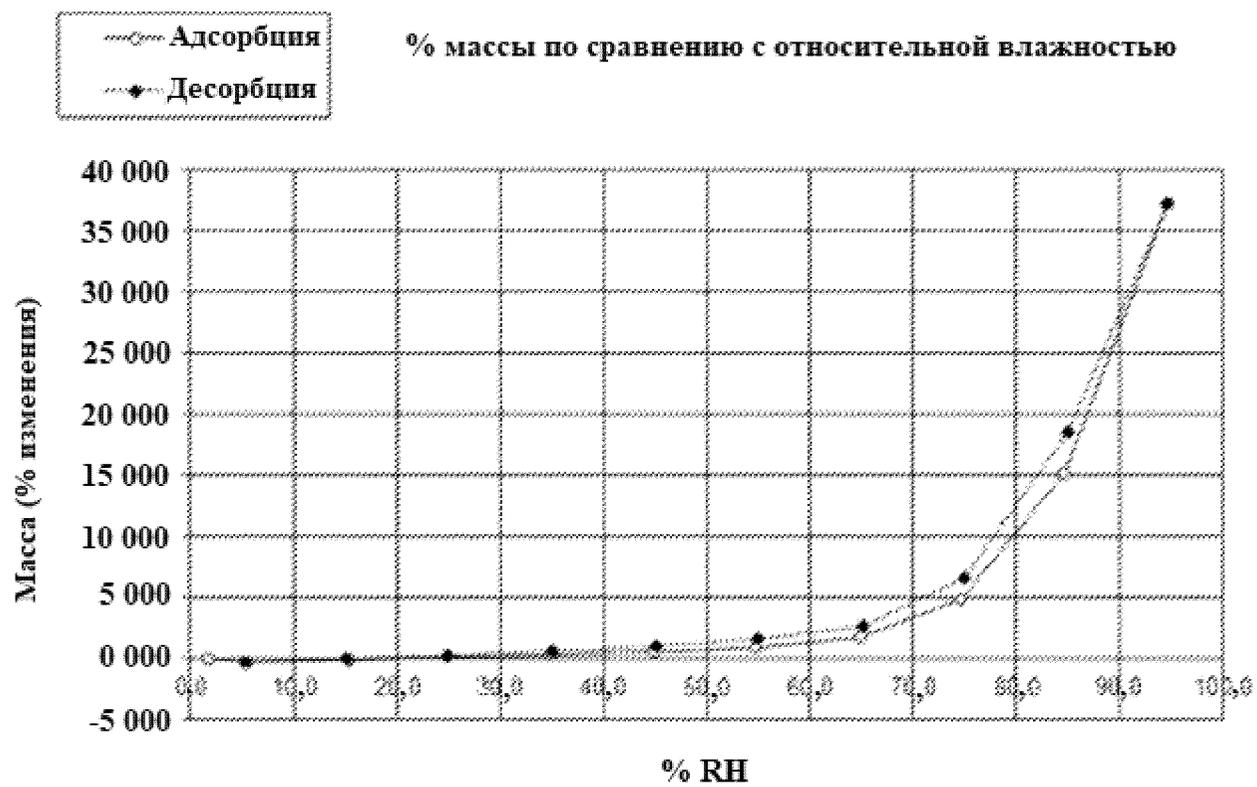
Лаб.: pvlahova

Не подписано

STAR SW 15.00

94/96

Фиг. 94



**Фиг. 95**

Соединение А, перекрестное исследование РК на собаках (10 мг/кг)

