

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490546 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.16

(22) Дата подачи заявки
2022.09.30

(51) Int. Cl. C07D 471/08 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ПОЛУЧЕНИЕ
ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЭФИРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 63/251,514

(32) 2021.10.01

(33) US

(86) PCT/US2022/077323

(87) WO 2023/056405 2023.04.06

(71) Заявитель:

НУВАЛЕНТ, ИНК. (US)

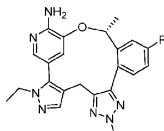
(72) Изобретатель:

Чэнь Сибао, Купер Дж. Ф. Кристофер,
Жерар Бодуан, Хоран Джошуа
Кортни, Кропп Джейсон Т., Лэйн
Бенджамин Стивен (US), Пирсон
Дэвид Джеймс (GB)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В данном документе представлены твердые формы, содержащие соединение по формуле (I), или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль. В данном документе также представлены способы синтеза соединения по формуле (I), фармацевтические композиции, содержащие его, и способы лечения, предотвращения и контроля различных нарушений с использованием композиций, представленных в данном документе.



A1

202490546

202490546

A1

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ПОЛУЧЕНИЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЭФИРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

[0001] В настоящей заявке испрашивается преимущество приоритета заявки США № 63/251514, поданной 1 октября 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

1. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рецепторные тирозинкиназы (RTK) представляют собой ферменты клеточной поверхности которые получают внешние сигналы, такие как сигналы роста или деления, и передают эти сигналы в клетку посредством киназной активности. Многие RTK являются протоонкогенами; aberrантная активность RTK может обуславливать выживаемость, рост и пролиферацию клеток, приводя к раку и схожим нарушениям. Эта aberrантная киназная активность может быть вызвана мутациями, такими как активирующие мутации в киназном домене, генными перестройками, результатом которых являются слитые белки, содержащие интактный киназный домен, амплификацией и другими изменениями. Протоонкогены RTK включают *ROS1*, киназу анапластической лимфомы (*ALK*), *NTRK1* (кодирует TRKA), *NTRK2* (кодирует TRKB) и *NTRK3* (кодирует TRKC).

[0003] *ROS1* представляет собой протоонкоген RTK, при этом перестройки *ROS1* были выявлены в случаях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), глиобластомы, воспалительной миофибробластической опухоли (ВМО), холангиокарциномы, рака яичника, рака желудка, колоректального рака, ангиосаркомы и шпидоидной меланомы. Онкогенные слияния гена *ROS1* содержат киназный домен *ROS1* (3'-область), слитый с 5'-областью ряда генов-партнеров. Примеры генов-партнеров по слиянию *ROS1*, встречающихся в случае НМРЛ, включают *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDELR2*, *CEP72*, *CLTL*, *CTNND2*, *GOPC*, *GPRC6A*, *LIMA1*, *LRIG3*, *MSN*, *MYO5C*, *OPRM1*, *SLC6A17* (предположительно), *SLMAP*, *SRSF6*, *TFG*, *TMEM106B*, *TPD52L1*, *ZCCHC8* и *CCDC6*. Другие партнеры по слиянию включают *CAPRIN1*, *CEP85L*, *CHCHD3*, *CLIP1* (предположительно), *EEF1G*, *KIF21A* (предположительно), *KLC1*, *SART3*, *ST13* (предположительно), *TRIM24* (предположительно), *ERC1*, *FIP1L1*, *HLLA*, *KIAA1598*, *MYO5A*, *PPFIBP1*, *PWWP2A*, *FNI*, *YWHAЕ*, *CCDC30*, *NCOR2*, *NFKB2*, *APOB*, *PLG*, *RBP4* и *GOLGB1*.

[0004] *ALK* представляет собой протоонкоген RTK, при этом перестройки *ALK* были выявлены во многих случаях рака, включая НМРЛ, анапластическую крупноклеточную

лимфому (АККЛ), ВМО, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), плоскоклеточную карциному пищевода (ПККП), почечную медуллярную карциному, почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, рак толстой кишки, серозную карциному яичника, папиллярный рак щитовидной железы и шизоидные опухоли, а активирующие мутации *ALK* были выявлены в случае нейробластомы. Онкогенные слияния гена *ALK* содержат киназный домен *ALK* (3'-область), слитый с 5'-областью более чем 20 разных генов-партнеров, среди которых наиболее распространенными являются *EML4* при *HMPЛ* и *NPM* при *АККЛ*. Другие гены-партнеры включают *TMP1*, *WDCP*, *GTF2IRD1*, *TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *LMNA*, *PRKARIA*, *RANBP2*, *TFG*, *FN1*, *KLC1*, *VCL*, *STRN*, *HIP1*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *TPR*, *CRIM1*, *PTPN3*, *FBXO36*, *ATIC* и киназы *KIF5B*.

[0005] *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* представляют собой протоонкогены RTK, которые кодируют киназы семейства TRK, при этом хромосомные перестройки *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* были выявлены с низкой частотой в случаях многих видов рака. Однако в случае лечения *ROS1*-положительных или *ALK*-положительных пациентов ингибирование TRK, в частности в центральной нервной системе (ЦНС), было связано с нежелательными явлениями, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, парестезию, набор массы и когнитивные изменения.

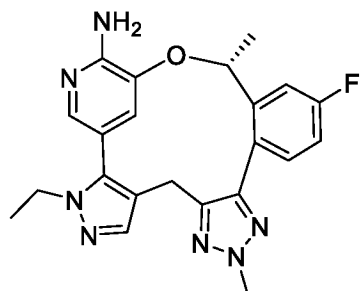
[0006] Агенты, которые согласно известному уровню техники использовали для лечения онкогенных *ROS1* и *ALK*, имеют существенные недостатки. Эти недостатки могут проявляться в виде одного или более из следующего: связанное ингибирование TRK, ограничение активности ЦНС и неадекватная активность против мутаций резистентности. Лечение *ROS1*-положительных или *ALK*-положительных пациентов, сопровождаемое ингибированием TRK, связано с нежелательными явлениями, в частности в ЦНС, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, парестезию, набор массы и когнитивные изменения. Дополнительно существует необходимость в способных проникать в ЦНС и не затрагивающих TRK ингибиторах киназного домена *ROS1* дикого типа и *ROS1* с приобретенными мутациями резистентности, возникающими по отдельности или в комбинации, включая G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K и L2086F. Аналогично, существует необходимость в способных проникать в ЦНС и не затрагивающих TRK ингибиторах *ALK* с приобретенными мутациями резистентности. Сообщалось о ряде мутаций лекарственной резистентности *ALK*, возникающих по отдельности или в комбинации, включая G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, I151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F,

R1275Q, L1152P, C1156T и F1245V.

[0007] Кроме того, для производства лекарственного вещества, предназначенного для применения у людей, необходимо иметь процедуры, позволяющие контролировать уровень примесей и гарантировать, что производятся продукты API, которые постоянно соответствуют заранее установленным спецификациям. Таким образом, существует потребность в способе получения ингибиторов *ROSI* и *ALK*, подходящих для использования человеком, особенно в коммерческих масштабах, то есть, среди прочего, безопасных, масштабируемых, эффективных, экономически жизнеспособных и/или обладающих другими желательными свойствами. Среди других объектов, раскрытых в настоящем документе, являются кристаллические формы и фармацевтические композиции, содержащие такие кристаллические формы, для удовлетворения этих потребностей и обеспечения показательных преимуществ.

2. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В настоящем документе предложены твердые формы, содержащие соединение по формуле (I) (также называемое соединением 1) или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль:



(I).

В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму. В других вариантах осуществления твердая форма представляет собой аморфную форму. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму соединения по формуле (I). В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму свободного основания соединения по формуле (I). В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму соли соединения по формуле (I). В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму свободного основания соединения по формуле (I). В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму соли соединения по формуле (I).

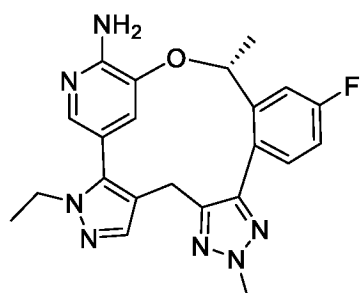
[0009] В данном документе также предложены способы получения твердых форм. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрены способы

получения твердых форм свободного основания соединения по формуле (I). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрены способы получения твердых форм соли соединения по формуле (I).

[0010] В настоящем документе также предусмотрены способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы соединения по формуле (I), представленного в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0011] В данном документе также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие твердую форму соединения по формуле (I) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую форму свободного основания соединения по формуле (I). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую форму соли соединения по формуле (I).

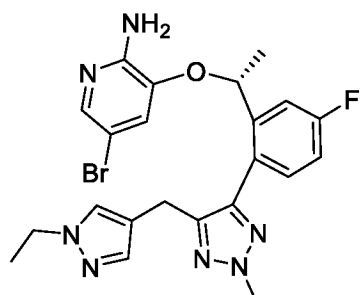
[0012] В данном документе также предложены способы получения соединения по формуле (I):



(I)

или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

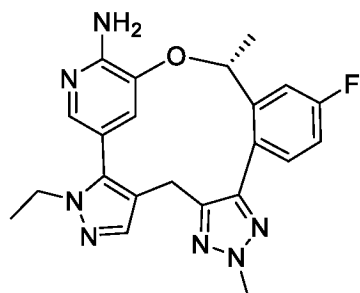
(стадия 1.0) циклизацию соединения по формуле (II):



(II)

или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, с получением соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0013] В данном документе также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение по формуле (I):



(I)

или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, и разбавитель, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество.

[0014] В настоящем документе также предусмотрены способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

3. ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0015] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в полноте и в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0016] На фиг. 1 представлена иллюстративная дифрактограмма (XRPD) формы 1 свободного основания соединения 1.

[0017] На фиг. 2 представлены типичные термограммы комплексного термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциального термического анализа (ДТА) для формы 1 свободного основания соединения 1.

[0018] На фиг. 3 представлена иллюстративная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы 1 свободного основания соединения 1.

[0019] На фиг. 4 представлена иллюстративная изотерма динамической сорбции паров (DVS) формы 1 свободного основания соединения 1.

[0020] На фиг. 5 представлен репрезентативный спектр преобразования Фурье в инфракрасной области (FT-IR) формы 1 свободного основания соединения 1.

[0021] На фиг. 6 представлено иллюстративное изображение оси b элементарной ячейки монокристаллических рентгеноструктурных исследований формы 1 свободного основания соединения 1.

[0022] На фиг. 7 представлена иллюстративная дифрактограмма формы 2 свободного основания соединения 1.

[0023] На фиг. 8 представлено типичное наложение термограмм TGA и дифференциального термического анализа (ДТА) для формы 2 свободного основания

соединения 1.

[0024] На фиг. 9 представлено другое типичное наложение термограмм TGA и дифференциального термического анализа (ДТА) для формы 2 свободного основания соединения 1.

[0025] На фиг. 10 представлена иллюстративная термограмма DSC формы 2 свободного основания соединения 1.

[0026] На фиг. 11 представлен репрезентативный спектр FT-IR формы 2 свободного основания соединения 1.

[0027] На фиг. 12 представлена иллюстративная дифрактограмма формы 3 свободного основания соединения 1.

[0028] На фиг. 13 представлено иллюстративное наложение термограмм TGA и ДТА формы 3 свободного основания соединения 1.

[0029] На фиг. 14 представлена иллюстративная дифрактограмма формы 4 свободного основания соединения 1.

[0030] На фиг. 15 представлено иллюстративное наложение термограмм TGA и ДТА формы 4 свободного основания соединения 1.

[0031] На фиг. 16 представлена иллюстративная дифрактограмма формы 5 свободного основания соединения 1.

[0032] На фиг. 17 представлена иллюстративная дифрактограмма формы 6 свободного основания соединения 1.

[0033] На фиг. 18 представлено иллюстративное наложение термограмм TGA и ДТА формы 6 свободного основания соединения 1.

[0034] На фиг. 19 представлена иллюстративная дифрактограмма формы 7 свободного основания соединения 1.

[0035] На фиг. 20 представлена иллюстративная термограмма DSC формы 7 свободного основания соединения 1.

[0036] На фиг. 21 представлена иллюстративная изотерма DVS формы 7 свободного основания соединения 1.

[0037] На фиг. 22 представлен репрезентативный спектр FT-IR формы 7 свободного основания соединения 1.

[0038] На фиг. 23 представлено иллюстративное изображение элементарной ячейки монокристаллических рентгеноструктурных исследований формы 7 свободного основания соединения 1.

[0039] На фиг. 24 представлена иллюстративная дифрактограмма формы А безилатной соли соединения 1.

[0040] На фиг. 25 представлено иллюстративное наложение термограмм TGA и DSC формы А безилатной соли соединения 1.

[0041] На фиг. 26 представлена иллюстративная термограмма DSC формы А безилатной соли соединения 1.

[0042] На фиг. 27 представлена иллюстративная изотерма DVS формы А безилатной соли соединения 1.

[0043] На фиг. 28 представлена иллюстративная дифрактограмма формы А фосфатной соли соединения 1.

[0044] На фиг. 29 представлено иллюстративное наложение термограмм TGA и DSC формы А фосфатной соли соединения 1.

5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5.1 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0045] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно подразумеваемое специалистом в области техники настоящего изобретения. Следующие ссылки обеспечивают для специалиста общее определение многих терминов, используемых в этом изобретении: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). В контексте данного документе следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

[0046] В некоторых вариантах осуществления химические структуры представлены вместе с соответствующим химическим названием. В случае несоответствий преимущество имеет химическая структура, а не название.

[0047] Используемые в данном документе термины «содержащий» и «включающий» могут использоваться взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует интерпретировать как указывающие на присутствие указанных признаков или компонентов, но не исключают наличие или добавление одной или нескольких функций, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может использоваться вместо терминов «содержащий» и «включающий» для обеспечения более конкретных вариантов осуществления изобретения.

[0048] Термин «состоящий из» означает, что объект содержит не менее 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных функций или компонентов, из которых он состоит. В другом

варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие особенности или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для технического эффекта, который должен быть достигнут.

[0049] Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, в контексте данного документа термин «или» следует понимать как включительный. Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, в контексте данного документа формы единственного числа следует понимать как включающие единственное или множественное число. Например, когда соединение по настоящему изобретению вводят «пациенту», это включает введение соединения отдельному пациенту или группе пациентов.

[0050] В контексте настоящего описания, если не указано иное, «стереоизомеры» относятся к различным стереоизомерным формам соединения, содержащего один или более центров асимметрии или стереопомехи в структуре. В некоторых вариантах осуществления стереоизомер представляет собой его энантиомер, смесь энантиомеров, атропоизомер или таутомер. Например, соединения, описанные в данном документе, могут быть в виде отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера (например, атропоизомера) или могут быть в виде смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или более стереоизомерами. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, могут быть атропоизомерами. В определенных вариантах осуществления атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие вследствие затрудненного вращения вокруг одной связи, когда разность энергий, обусловленная стерической деформацией или другими факторами, создает барьер для вращения, достаточно высокий для выделения отдельных конформеров. Стереоизомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Изобретение дополнительно охватывает соединения в виде отдельных изомеров, по существу не содержащих других изомеров, и альтернативно в виде смесей различных изомеров.

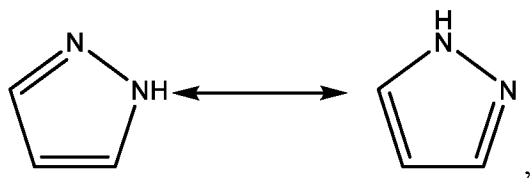
[0051] В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в

настоящем документе, могут быть рацемическими. В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение, представленное в настоящем документе, может иметь более около 30% э. и., около 40% э. и., около 50% э. и., около 60% э. и., около 70% э. и., около 80% э. и., около 90% э. и. или даже около 95% э. и. или больше. В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут иметь более одного стереоцентра. В определенных таких вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение, представленное в настоящем документе, может иметь более около 30% э. и., около 40% э. и., около 50% э. и., около 60% э. и., около 70% э. и., около 80% э. и., около 90% э. и. или даже около 95% э. и. или больше.

[0052] В определенных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного энантиомера соединения. Обогащенная энантиомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного энантиомера или, более конкретно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другой энантиомер, причем «практически не содержит» означает, что рассматриваемое вещество составляет менее чем около 10 %, или менее чем около 5 %, или менее чем около 4 %, или менее чем около 3 %, или менее чем около 2 %, или менее чем около 1 % по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит около 98 граммов первого энантиомера и около 2 грамм второго энантиомера, можно сказать, что они содержат около 98 мольных процентов первого энантиомера и только около 2 % второго энантиомера.

[0053] В определенных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного диастереомера соединения. Обогащенная диастереомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного диастереомера или, более конкретно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов.

[0054] В некоторых вариантах осуществления фрагмент в соединении существует в виде смеси таутомеров. «Таутомер» представляет собой структурный изомер фрагмента или соединения, который легко подвергается взаимопревращению с другим структурным изомером. Например, кольцо пиразола имеет два таутомера:



которые отличаются положениями пи-связей и атома водорода. Если явно не указано иное, изображение одного таутомера фрагмента или соединения охватывает все возможные таутомеры.

[0055] Термин «субъект», которому предполагается осуществлять введение, включает, но не ограничивается этим, человека (т. е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или других приматов (например, яванских макаков, макаков-резус); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 40 лет. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 50 лет. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 60 лет. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 70 лет. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 18 лет или по меньшей мере 12 лет. В настоящем документе и, если не указано иное, также подразумевается человек, которому предполагается введение терапевтического средства (например, соединения, описанного в настоящем документе) с целью лечения, предотвращения или контроля заболевания, нарушения или состояния или их симптомов, и он также называется «пациентом».

[0056] В контексте данного документа терапевтический препарат, который «предотвращает» расстройство или патологическое состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение расстройства или патологического состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или патологического состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом. Эти эффекты также называются «профилактическими» эффектами. Таким образом, в контексте данного документа и если не указано иное,

термины «предотвращение» и «предотвращать» относятся к подходу получения благоприятных или желательных результатов, включая, но не ограничиваясь этим, профилактическую пользу. С профилактической целью терапевтическое средство можно назначать пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, у которого наблюдается один или несколько физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз этого заболевания может быть не установлен. В одном варианте осуществления терапевтическое средство вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния субъекта) для профилактической пользы (например, оно защищает субъекта от развития нежелательного состояния).

[0057] В контексте данного документа и если не указано иное, термины «лечение» и «лечить» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение, полное или частичное, симптомов, связанных с заболеванием, или расстройством, или патологическим состоянием, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (частичную или полную), выявляемые или невыявляемые. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. В одном варианте осуществления «лечение» включает введение терапевтического средства после проявления нежелательного состояния (т. е. оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

[0058] Как применяют в данном документе и если не указано иное, термин «сдерживание» включает предупреждения рецидива конкретного заболевания или расстройства у пациента, который страдал от него, удлиняя время, когда пациент, который страдал от этого заболевания или расстройства, остается в состоянии ремиссии, уменьшая смертности пациентов и/или поддержания снижения тяжести или предотвращения симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое сдерживают.

[0059] «Эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству, которое является достаточным для достижения необходимого биологического эффекта. «Терапевтически эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству, которое является достаточным для достижения необходимого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может

относиться к количеству, которое является достаточным для исправления по меньшей мере одного признака или симптома рака.

[0060] «Ответ» на метод лечения может включать, среди прочего, уменьшение или ослабление негативных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, увеличение благоприятных симптомов или клинических исходов, уменьшение побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение от болезни.

[0061] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «рецидивный» относится к расстройству, заболеванию или патологическому состоянию, которое демонстрировало ответ на предыдущее лечение (например, с достижением полного ответа), а затем прогрессировало. Предыдущее лечения может включать одну или более линий терапии.

[0062] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «рефрактерный» относится к расстройству, заболеванию или патологическому состоянию, которое не демонстрировало ответ на предыдущее лечение, которое могло включать одну или более линий терапии.

[0063] Термин «кристаллический», используемый в данном документе, относится к однородному твердому веществу, образованному повторяющимся трехмерным узором атомов, ионов или молекул, имеющих фиксированные расстояния между составными частями. Элементарная ячейка — простейшая повторяющаяся единица в этом шаблоне. Несмотря на однородную природу идеального кристалла, совершенный кристалл существует редко, если вообще когда-либо существует. Термин «кристаллический», используемый в настоящем документе, охватывает кристаллические формы, которые включают кристаллические дефекты, например, кристаллические дефекты, обычно образующиеся в результате манипуляций (например, приготовления, очистки) с кристаллическими формами, описанными в настоящем документе. Специалист в данной области техники способен определить, является ли образец соединения кристаллическим, несмотря на наличие таких дефектов. Кристаллические формы можно охарактеризовать аналитическими методами, такими как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), дифракция рентгеновских лучей на монокристаллах, рамановская спектроскопия, спектроскопия с преобразованием Фурье в инфракрасной области (FTIR) и/или любые другие подходящие аналитические методы.

[0064] Используемый в данном документе термин «сольват» относится к

кристаллической форме молекулы, атома и/или ионов, которая дополнительно включает молекулы растворителя или растворителей, включенные в структуру кристаллической решетки. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. Например, сольват с нестехиометрическим количеством молекул растворителя может возникнуть в результате частичной потери растворителя из сольвата. Сольваты могут встречаться в виде димеров или олигомеров, содержащих более одной молекулы или соединения ABC в структуре кристаллической решетки.

[0065] Термин «аморфный», используемый в данном документе, относится к твердой форме молекулы, атома и/или ионов, которая не является кристаллической. В частности, термин «аморфная форма» описывает неупорядоченную твердую форму, *т.е.* твердую форму, лишенную дальнего кристаллического порядка. Аморфное твердое вещество не демонстрирует четкой дифрактограммы. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может быть по существу от других аморфных форм и/или кристаллических форм.

[0066] Используемые в данном документе и если не указано иное, термин «твердая форма» и связанные с ними термины относятся к физической форме, которая не находится преимущественно в жидком или газообразном состоянии. Твердые формы могут быть кристаллическими, аморфными или их смесями. В настоящем документе и, если не указано иное, термин «кристаллические формы» и родственные термины относятся к твердым формам, которые являются кристаллическими. Кристаллические формы включают, помимо прочего, несольваты, негидраты, сольваты, гидраты и другие молекулярные комплексы, а также соли, сольваты солей, гидраты солей и другие молекулярные комплексы их солей. В определенных вариантах осуществления твердая форма или кристаллическая форма вещества могут по существу не содержать аморфных форм и/или других твердых форм и/или кристаллических форм. В определенных вариантах осуществления а твердая форма и/или кристаллическая форма вещества могут содержать менее около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% одной или более аморфных форм и/или других твердых форм и/или кристаллических форм в расчете на массу. В определенных вариантах осуществления твердая форма или кристаллическая форма вещества могут быть физически и/или химически чистыми. В определенных вариантах осуществления твердая форма или кристаллическая форма вещества может иметь около 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90% физическую и/или химическую чистоту. В определенных вариантах

осуществления твердая форма или кристаллическая форма вещества может иметь по меньшей мере около 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90% физическую и/или химическую чистоту. В одном варианте осуществления твердая форма или кристаллическая форма вещества имеет около 97,0% физической и/или химической чистоты по массе. В одном варианте осуществления твердая форма или кристаллическая форма вещества имеет около 98,0% физической и/или химической чистоты по массе. В одном варианте осуществления твердая форма или кристаллическая форма вещества имеет около 99,0% физической и/или химической чистоты по массе. В одном варианте осуществления твердая форма или кристаллическая форма вещества имеет около 99,9% физической и/или химической чистоты по массе. В определенных вариантах осуществления твердая форма или кристаллическая форма могут быть по существу химически чистыми и/или по существу физически чистыми.

[0067] «Практически чистый» при использовании без дополнительных уточнений означает, что соединение имеет чистоту более 90 массовых процентов, например, более 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99 массовых процентов, а также включая чистоту, равную около 100 массовых процентов, в расчете на массу соединения. Оставшийся материал может содержать другую форму(-ы) соединения и/или реакционные примеси и/или технологические примеси, возникающие в результате его получения. Чистоту можно оценить с помощью методов, известных в данной области техники, например, с помощью анализа ВЭЖХ.

[0068] «Практически чистый» также может быть квалифицирован. Если соединение является «практически чистым» в отношении присутствия химических примесей (например, реакционных примесей и/или технологических примесей, возникающих в результате его получения), его можно назвать «практически химически чистым». Если соединение является «практически чистым» в отношении присутствия другого энантиомера, его можно назвать «практически энантиомерно чистым». В некоторых вариантах осуществления соединение (например, соединение 1) является практически энантиомерно чистым, при этом содержание другого энантиомера (например, S-энантиомера) составляет менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1%, менее 0,5% или менее 0,1% по массе. Если соединение является «практически чистым» в отношении присутствия других физических форм соединения, имеющего указанную структуру, его можно назвать «практически физически чистым». При квалификации «практически чистый» означает, что указанное соединение содержит менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1%, менее 0,5% или менее 0,1% по массе указанной примеси. В определенных вариантах осуществления твердая форма соединения 1 является практически чистой (например, имеет чистоту по

меньшей мере около 90% масс., по меньшей мере около 95% масс., по меньшей мере около 96% масс., по меньшей мере около 97% масс., по меньшей мере около 98% масс. или по меньшей мере около 99 масс.%). В определенных вариантах осуществления твердая форма соединения 1 имеет чистоту по меньшей мере около 95% масс. В определенных вариантах осуществления твердая форма соединения 1 является практически энантимерно чистой (например, имеет энантимерную чистоту по меньшей мере около 98,0 масс.%, по меньшей мере около 99,0 масс.%, по меньшей мере около 99,5 масс.% или по меньшей мере около 99,9 масс.%). В определенных вариантах осуществления твердая форма соединения 1 имеет энантимерную чистоту по меньшей мере около 99,5 масс.%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет чистоту по меньшей мере около 95 масс.%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет чистоту по меньшей мере около 96 масс.%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет чистоту по меньшей мере около 97 масс.%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет чистоту по меньшей мере около 98 масс.%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет чистоту по меньшей мере около 99 масс.%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет чистоту по меньшей мере около 95 масс.% в течение 12 месяцев.

[0069] Твердые формы могут демонстрировать различные данные физических характеристик, которые являются уникальными для конкретной твердой формы, например, кристаллические формы, описанные в данном документе. Эти характеристические данные могут быть получены различными методами, известными специалистам в данной области техники. Данные, полученные с помощью этих методов, могут быть использованы для идентификации конкретной твердой формы. Например, дифрактограмма, термограмма DSC или термическая кривая TGA, которая «совпадает» или, взаимозаменяемо, «по существу соответствует» одной или нескольким приведенным в данном документе фигурам, показывающим дифрактограмму или термограмму DSC или термическую кривую TGA, соответственно, является такой, которую специалист в данной области техники будет считать, что она представляет ту же монокристаллическую форму соединения, что и образец соединения, который обеспечивает структуру, термограмму или термическую кривую одной или нескольких фигур, представленных в данном документе. Таким образом, дифрактограмма, термограмма DSC или термическая кривая TGA, которая соответствует или по существу соответствует таковой одной из фигур, или, что более вероятно, может

несколько отличаться от одной или нескольких фигур. Например, дифрактограмма, которая несколько отличается от одной или нескольких фигур, может не обязательно отображать каждую из линий дифрактограммы, представленной в данном документе, и/или может показывать небольшое изменение внешнего вида или интенсивности линий или сдвиг в положении линий. Эти различия обычно являются результатом различий в условиях получения данных или различий в чистоте образца, использованного для получения данных. Специалист в данной области техники способен определить, имеет ли образец кристаллического соединения ту же форму, что и форма, описанная в настоящем документе, или отличную от нее, путем сравнения дифрактограммы, термограммы DSC или термической кривой TGA образца и соответствующей дифрактограммы, или термограммы DSC, или термической кривой TGA, раскрытых в настоящем документе.

[0070] В настоящем документе, если не указано иное, термины «около» и «приблизительно», когда они используются в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или массовый процент, признаваемые специалистом в данной области техники, что они обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному от указанной дозы, количества или массового процента. В определенных вариантах осуществления термины «около» и «приблизительно», когда они используются в этом контексте, предполагают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от указанной дозы, количества или массового процента.

[0071] Используемые в данном документе и если не указано иное, термины «около» и «приблизительно», когда они используются в связи с числовым значением или диапазоном значений, который предоставляется для характеристики конкретной твердой формы, *например*, определенной температуры или диапазона температур, такой как, например, описывающий температуру плавления, дегидратации, десольватации или стеклования; изменение массы, такое как, например, изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержание растворителя или воды, например, по массе или процентному содержанию; или положение пика, такое как, например, при анализе с помощью ИК- или Рамановской спектроскопии или XRPD; указывают на то, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которая считается разумной для специалиста в данной области техники, при этом все еще описывая конкретную твердую форму. Например, в конкретных вариантах реализации термины «около» и «приблизительно» при использовании в данном контексте указывают, что числовое значение или диапазон значений могут варьироваться в пределах 25%, 20%, 15%, 10%, 9%,

8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,25% от указанного значения или диапазона значений. Например, в некоторых вариантах осуществления значение положения пика XRPD может варьироваться до $\pm 0,2$ градуса 2θ , при этом все еще описывая конкретный пик XRPD. В одном варианте осуществления значение положения пика XRPD может варьироваться в пределах $\pm 0,1$ градуса 2θ . В одном варианте осуществления значение положения пика XRPD может варьироваться в пределах $\pm 0,05$ градуса 2θ .

[0072] Термин «между» включает номера конечных точек на обеих границах диапазона. Например, диапазон, описываемый «между 3 и 5», включает цифры «3» и «5».

[0073] При использовании и, если не указано иное, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в пределах обоснованного врачебного решения, подходят для использования в контакте с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge *et al.* описывают фармацевтически приемлемые соли подробно в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, помимо прочего, соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются этим, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанолола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, помимо прочего, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

[0074] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, таких как вода, метанол, этанол, диметилформамид и тому подобное. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю для получения или кристаллизации, или не присущий такому растворителю.

[0075] Фармацевтически приемлемые анионные соли включают, но не ограничиваются ими, ацетат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, безилат, бикарбонат, битартрат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, деканоат, эдетат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолят, гексаноат, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напзилат,

нитрат, октаноат, олеат, памоат, пантотенат, фосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, ацетат, сукцинат, сульфат, тартрат, теоклат и тозилат.

[0076] В настоящем документе, если не указано иное, термин «энантиомерно чистый» относится к композиции, содержащей энантиомерный избыток по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95% или по меньшей мере около 99% одного энантиомера соединения, имеющего один или несколько хиральных центров. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть «практически энантиомерно чистой», что относится к получением композиций, которые содержат по меньшей мере около 85% по массе одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру соединения, например, по меньшей мере около 90% по массе, и, кроме того, по меньшей мере 95% по массе. В определенных вариантах осуществления композиции, представленные в настоящем документе, содержат энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере около 90% по массе одного энантиомера соединения. В других вариантах осуществления композиции содержат энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% по массе одного энантиомера соединения.

[0077] При использовании и, если не указано иное, термин «способ(-ы)», представленный в данном документе, относится к способам, в которых можно использовать для получения соединения, как описано в данном документе, или его твердой формы (например, кристаллической формы, частично кристаллической формы или аморфной формы). Также предусмотрены модификации предоставленных способов (например, исходных материалов, реагентов, защитных групп, растворителей, температур, времени реакции, очистки). В целом, техническое описание одного варианта осуществления, предложенным в настоящем документе может быть объединено с тем, что раскрыто в любых других вариантах осуществления изобретения, представленных в данном документе.

[0078] В настоящем документе и, если не указано иное, термин «добавление», «введение в реакцию», «обработка» или тому подобное означает приведение в контакт одного вещества, участвующего в реакции, реагента, растворителя, катализатора, реакционноспособной группы или тому подобного с другим веществом, участвующим в реакции, реагентом, растворителем, катализатором, реакционноспособной группой и т.п. Вещества, участвующие в реакции, реагенты, растворители, катализаторы, реакционноспособные группы и т.п. можно добавлять индивидуально, одновременно или отдельно и можно добавлять в любом порядке. Вещества, участвующие в реакции, реагенты, растворители, катализаторы, реакционноспособные группы и т.п. каждый может

быть добавлен одной порцией, которая может быть доставлена вся сразу или в течение определенного периода времени, или отдельными порциями, которые также могут быть доставлены все сразу или в течение определенного периода времени. Их можно добавлять в присутствии или в отсутствие тепла и необязательно можно добавлять в инертной атмосфере. «Введение в реакцию» может относиться к образованию *in situ* или внутримолекулярной реакции, когда реакционноспособные группы находятся в одной и той же молекуле.

[0079] В настоящем документе термин «объединение» относится к объединению одного или нескольких химических соединений с другим одним или несколькими химическими соединениями. Объединение включает процессы добавления одного или нескольких соединений к твердой, жидкой или газообразной смеси одного или нескольких соединений (одних и тех же или других химических соединений) или к жидкому раствору или многофазной жидкой смеси. Акт объединения включает в себя процесс или процессы реакции одного или нескольких соединений (например, образование или расщепление связи; образование солей, образование сольватов, хелатирование или другая ассоциация, не изменяющая связь) с одним или несколькими соединениями (теми же самыми или другими химическими соединениями). Акт объединения может включать изменение одного или нескольких соединений, например, путем изомеризации (например, таутомеризации, отделения одного изомера от другого или рацемизации).

[0080] В настоящем документе, если не указано иное, термин «трансформирующий» относится к воздействию на рассматриваемое соединение условий реакции, подходящих для образования желаемого соединения.

[0081] При использовании термин «восстановление» включает, помимо прочего, акт получения одного или нескольких соединений путем сбора во время и/или после стадии способа, как описано в данном документе, и акт получения одного или нескольких соединений путем отделения одного или нескольких соединений от одного или нескольких других химических соединений во время и/или после стадии способа, как описано в данном документе. Термин «сбор» относится к любому действию(-ям), известному в данной области техники для этой цели, включая, помимо прочего, фильтрацию, декантацию маточного раствора из твердого вещества для получения одного или нескольких соединений и выпаривание жидкой среды в раствор или другую смесь с получением твердого вещества, масла или другого остатка, который включает одно или несколько соединений. Твердое вещество может быть кристаллическим, некристаллическим, частично кристаллическим или аморфным, порошком, гранулированным, с различными размерами частиц, с однородным размером частиц, среди других характеристик, известных

в данной области техники. Масло может различаться по цвету и вязкости и включать одну или несколько твердых форм в виде гетерогенной смеси, помимо других характеристик, известных в данной области техники. Термин «отделение» относится к любому действию(-ям), известному в данной области техники для этой цели, включая, помимо прочего, выделение одного или нескольких соединений из раствора или смеси с использованием, например, кристаллизации с затравкой или без затравки или других методов осаждения (например, добавление антирастворителя к раствору для индуцирования осаждения соединений; нагревание раствора с последующим охлаждением для индуцирования осаждения соединений; царапание поверхности раствора с помощью инструмента для индуцирования осаждения соединений) и методов дистилляции. Восстановление одного или нескольких соединений может включать получение их соли, сольвата, гидрата, хелата или других комплексов с последующим сбором или отделением, как описано выше.

[0082] Используемый в данном документе термин «предшественник катализатора» относится к химической композиции, в которой один или несколько компонентов активного катализатора (например, центр металлического катализатора и поддерживающий лиганд) добавляются к реакционной смеси так, что образование активного катализатора происходит *in situ*. Например, палладиевый катализатор, лигированный cataCXium A, можно получить *in situ* путем добавления предшественника катализатора, содержащего источник палладия (например, Pd(OAc)₂) и источник cataCXium A (например, cataCXium A). Специалисты в данной области техники поймут, что даже когда источник металла и поддерживающий лиганд добавляются к реакционной смеси в форме одного химического соединения (например, Pd(dppf)Cl₂), для получения активного катализатора может потребоваться дальнейшая активация и/или реакция *in situ*. Несмотря на это, в данном контексте термин «катализатор» включает, помимо прочего, химическую композицию, в которой более одного компонента активного катализатора (например, центр металлического катализатора и поддерживающий лиганд) добавляют к реакционной смеси в форме одного химического вещества (например, Pd(dppf)Cl₂), даже если для получения активного катализатора требуется дальнейшая активация и/или реакция *in situ*.

[0083] Хотя большинство представленных вариантов осуществления и примеров относятся к одному энантиомеру соединения, следует понимать, что противоположный энантиомер соединения может быть получен предложенными способами, когда стереохимия хирального вещества, участвующего в реакции, реагента, растворителя, катализатора, лиганда и т.п. обратная.

[0084] В данном контексте и, если не указано иное, термины «растворитель», «органический растворитель» или «инертный растворитель» означают растворитель,

инертный в условиях описываемой реакции. Если не указано иное, на каждый грамм ограничивающего реагента один кубический сантиметр (или мл) растворителя представляет собой объемный эквивалент (или «объем»).

[0085] Раскрытие можно понять более полно со ссылкой на следующее подробное описание и иллюстративные примеры, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

5.2 ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ

[0086] Потенциальные твердые фармацевтические вещества включают кристаллические твердые вещества и аморфные твердые вещества. Аморфные твердые тела характеризуются отсутствием дальнего структурного порядка, тогда как кристаллические твердые вещества характеризуются структурной периодичностью. Желаемый класс фармацевтического твердого вещества зависит от конкретного применения; аморфные твердые вещества иногда выбирают на основе, например, улучшенного профиля растворения, в то время как кристаллические твердые вещества могут быть желательны из-за таких свойств, как, например, физическая или химическая стабильность (см., например, S. R. Vippagunta *et al.*, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42). Изменение твердой формы может повлиять на множество физических и химических свойств, что может обеспечить преимущества или недостатки при обработке, составлении, стабильности и биодоступности, а также других важных фармацевтических характеристиках.

[0087] Кристаллические или аморфные, потенциальные твердые формы фармацевтического соединения могут включать однокомпонентные и многокомпонентные твердые вещества. Однокомпонентные твердые вещества по существу состоят из фармацевтического соединения в отсутствие других соединений. Разнообразие однокомпонентных кристаллических материалов потенциально может возникнуть из-за явления полиморфизма, при котором для конкретного фармацевтического соединения существует множество трехмерных структур (см., например, S. R. Byrn *et al.*, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette).

[0088] Дополнительное разнообразие потенциальных твердых форм фармацевтического соединения может возникнуть из-за возможности существования многокомпонентных твердых веществ. Кристаллические твердые вещества, содержащие две или более ионные разновидности, называются солями (см., например, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Дополнительные типы многокомпонентных твердых веществ, которые потенциально могут обеспечить другие улучшения свойств фармацевтического соединения

или его соли, *включают*, среди прочего, гидраты, сольваты, сокристаллы и клатраты (*см., например, S. R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette*). Многокомпонентные кристаллические формы потенциально могут быть подвержены полиморфизму, при этом данная многокомпонентная композиция может существовать в более чем одной трехмерной кристаллической структуре. Открытие твердых форм имеет большое значение для разработки безопасных, эффективных, стабильных и востребованных на рынке фармацевтических соединений.

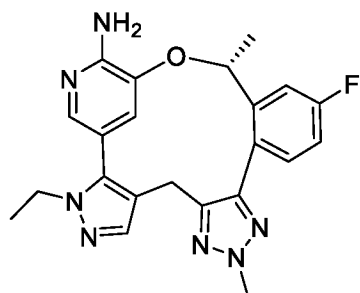
[0089] Представленные твердые формы полезны в качестве активных фармацевтических ингредиентов для приготовления составов для применения у животных или людей. Таким образом, варианты осуществления включают применение этих твердых форм в качестве конечного лекарственного продукта. В определенных вариантах осуществления предложены твердые формы, пригодные для изготовления конечных лекарственных форм с улучшенными свойствами, например, свойствами текучести порошка, свойствами уплотнения, свойствами таблетирования, свойствами стабильности и свойствами совместимости наполнителей, среди прочего, которые необходимы для производства, обработки, составления и/или хранения готовой лекарственной продукции. В определенных вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие однокомпонентную кристаллическую форму и/или многокомпонентную кристаллическую форму, содержащую соединение по формуле (I) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0090] Твердая форма и связанные с ней термины относятся к физической форме, которая преимущественно не находится в жидком или газообразном состоянии. Твердые формы могут быть кристаллическими или смесью кристаллических и аморфных форм. «Однокомпонентная» твердая форма, содержащая конкретное соединение, по существу состоит из этого соединения. «Многокомпонентная» твердая форма, содержащая конкретное соединение, которое содержит соединение и значительное количество одного или нескольких дополнительных видов, таких как ионы и/или молекулы, внутри твердой формы. Представленные твердые формы могут быть кристаллическими или промежуточными формами (например, смесью кристаллических и аморфных форм). Таким образом, описанные в данном документе кристаллические формы могут иметь различную степень кристалличности или порядок решетки. Описанные в данном документе твердые формы не ограничены какой-либо конкретной степенью кристалличности или порядком решетки и могут быть кристаллическими на 0–100%. Способы определения степени кристалличности известны специалистам в данной области техники, например, описанные в Suryanarayanan, R., *X-Ray Powder Diffractometry, Physical Characterization of Pharmaceutical*

Solids, H.G. Brittain, Editor, Marcel Dekker, Murray Hill, N.J., 1995, pp. 187 – 199, который включен посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе твердые формы являются на около 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% кристаллическими.

[0091] Твердые формы могут демонстрировать различные данные физических характеристик, которые являются уникальными для конкретной твердой формы, например, кристаллические формы, описанные в данном документе. Эти данные о характеристиках могут быть получены с помощью различных методов, известных специалистам в данной области, включая, например, порошковую рентгеновскую дифракцию, дифференциальную сканирующую калориметрию, термогравиметрический анализ и спектроскопию ядерного магнитного резонанса. Данные, полученные с помощью этих методов, могут быть использованы для идентификации конкретной твердой формы. Специалист в данной области техники может определить, является ли твердая форма одной из форм, описанных в разделе, выполнив один из этих методов определения характеристик и определив, являются ли полученные данные «по существу подобными» эталонным данным, представленным в разделе, которые идентифицируются как характерные для конкретной твердой формы. Специалисты в данной области техники понимают, что данные о характеристиках, которые «по существу аналогичны» данным эталонной твердой формы, соответствуют той же твердой форме, что и эталонная твердая форма. При анализе того, являются ли данные «по существу подобными», специалист в данной области техники понимает, что конкретные точки данных характеристики могут варьироваться в разумной степени, продолжая при этом описывать данную твердую форму, из-за, например, экспериментальной ошибки и обычного анализа от пробы к пробе.

[0092] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены твердые формы, содержащие соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



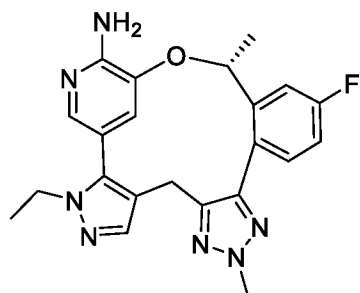
(I).

[0093] В одном варианте осуществления твердая форма, содержащая соединение по формуле (I), может представлять собой кристаллическую форму, частично кристаллическую форму или смесь кристаллической(-ых) формы (форм) и аморфной(-ых)

формы (форм). В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая кристаллическую форму соединения по формуле (I). В одном варианте осуществления твердая форма содержит соль, сольват (например, гидрат) или сольват его соли или их смесь. В другом варианте осуществления твердая форма представляет собой аморфную форму. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу чистой. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу физически чистой. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 95% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 96% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 97% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту около 99,71% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту около 99,9% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу энантимерно чистой. В одном варианте осуществления твердая форма (например, форма 1) имеет энантимерную чистоту по меньшей мере около 98% (например 99% или 99,5%). В одном варианте осуществления твердая форма (например, форма 1) имеет энантимерную чистоту по меньшей мере около 98,0%. В одном варианте осуществления твердая форма (например, форма 1) имеет энантимерную чистоту по меньшей мере около 98,5%. В одном варианте осуществления твердая форма (например, форма 1) имеет энантимерную чистоту по меньшей мере около 99,0%. В одном варианте осуществления твердая форма (например, форма 1) имеет энантимерную чистоту по меньшей мере около 99,5%. В одном варианте осуществления твердая форма (например, форма 1) имеет энантимерную чистоту около 99,9%. В одном варианте осуществления твердая форма (например, форма 1) имеет энантимерную чистоту около 100%. соединение по формуле (I) описано в международной заявке на патент № PCT/US2021/030842, которая полностью включена в данный документ в качестве ссылки.

5.2.1. Твердые формы свободного основания соединения 1

[0094] В настоящем документе предложена твердая форма, содержащая соединение по формуле (I):



(I).

[0095] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безводное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая сольват свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая гидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая МТВЕ, МЕК, АСН или сольват 1,4-диоксана свободного основания соединения 1.

[0096] В настоящем документе «соединение 1», «свободное основание соединения 1», «свободное основание соединения по формуле (I)» и «свободное основание соединения 1» используются взаимозаменяемо.

[0097] Предполагается, что соединение 1, или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемая соль могут существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества (например, кристаллические формы безводного соединения 1, кристаллические формы гидратов соединения 1 и кристаллические формы сольватов соединения 1), аморфные твердые вещества или смеси кристаллических и аморфных твердых веществ. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления твердая форма является кристаллической.

[0098] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя (например, воды) в твердой форме составляет от около 10:1 до около 1:10. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя (например, воды) в твердой форме составляет от около 5:1 до около 1:5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя (например, воды) в твердой форме составляет от около 3:1 до около 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя (например, воды) в твердой форме составляет от около 2:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:2 (*m. e.*, биссольват или

дигидрат). В другом варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:1 (т.е. моносолеват или моногидрат). В еще одном варианте осуществления молярное соотношение составляет около 2:1 (т.е. гемисолеват или гемигидрат).

5.2.1.1 Форма 1 соединения 1

[0099] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма 1 соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы 1 соединения 1 предусмотрена на **фиг. 1**.

[00100] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения: 10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 18,6, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 21,7, 23,3, 23,5, 24,0, 25,2, 26,0, 26,2, 26,7, 27,7, 28,0 и $29,6^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00101] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма (*например*, кристаллическая форма), содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 15,0, 17,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и $25,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 15,0, 17,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и $25,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 15,0, 17,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и $25,2^\circ 2\theta$.

[00102] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма (*например*, кристаллическая форма), содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из

приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0$ и $25,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0$ и $25,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0$ и $25,2^\circ 2\theta$.

[00103] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма (*например*, кристаллическая форма), содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7, 15,0$ и $21,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $17,4$ и $21,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $12,0, 12,2$ и $13,9^\circ 2\theta$. В другом варианте осуществления дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $21,6$ и $24,0^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7, 15,0, 17,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0$ и $25,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0$ и $25,2^\circ 2\theta$.

[00104] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 1**.

[00105] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, включающего излучение $\text{K}\alpha_1$ с длиной волны $1,5406 \text{ \AA}$ и излучение $\text{K}\alpha_2$ с длиной волны $1,5444 \text{ \AA}$, где соотношение $\text{K}\alpha_1:\text{K}\alpha_2$ составляет $0,5$.

[00106] Иллюстративная термограмма DSC формы 1 представлена на **фиг. 3**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DSC, тепловое явление (эндотермическое) с температурой начала плавления около 265°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет максимальную температуру около 267°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления

не ограничиваясь конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, изображенной на **фиг. 3**. В одном варианте осуществления термограмму DSC измеряют с помощью DSC со скоростью сканирования около $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

[00107] В другом варианте осуществления твердая форма имеет температуру плавления около 270°C (*например* $\pm 2^{\circ}$).

[00108] Иллюстративное наложение термограмм TGA/DSC формы 1 представлено в **фиг. 2**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует по существу отсутствие потери массы при нагревании от около 20°C до около 200°C . В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует разложение при нагревании от около 200°C (*например* $\pm 2^{\circ}$). В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, изображенной на **фиг. 2**. В одном варианте осуществления термограмму TGA измеряют с помощью скорости нагревания около $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

[00109] Иллюстративная изотерма DVS формы 1 представлена на **фиг. 4**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует увеличение массы на около $0,25\%$ (*например* $\pm 0,05\%$) при повышении относительной влажности от около 0 до около 90% относительной влажности. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется изотермой DVS, которая соответствует изотерме DVS изображенной на **фиг. 4**. В одном варианте осуществления изотерму DVS измеряют при около 25°C .

[00110] Иллюстративный спектр FT-IR формы 1 представлен на **фиг. 5**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся спектром FT-IR, включающим резонансы в приблизительно $1621, 3523, 3413$ (*например* ± 5) см^{-1} . В одном варианте осуществления спектр FT-IR включает резонансы в приблизительно по меньшей мере трех пиках, выбранные из группы, состоящей из $1176, 1400, 1537, 1621, 3413$ и 3523 (*например* ± 5) см^{-1} . В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся спектром FT-IR, который соответствует спектру FT-IR, изображенному на **фиг. 5**.

[00111] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, с приблизительно постоянными

решетки: $a = 8,4 \text{ \AA}$, $b = 8,4 \text{ \AA}$, $c = 14,9 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления форма 1 имеет приблизительно постоянные решетки: $a = 8,43 \text{ \AA}$, $b = 8,44 \text{ \AA}$, $c = 14,91 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105,6^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления форма 1 имеет приблизительно постоянные решетки: $a = 8,431 \text{ \AA}$, $b = 8,441 \text{ \AA}$, $c = 14,914 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105,55^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления форма 1 имеет элементарную ячейку пространственной группы $P2_1$. В одном варианте осуществления форма 1 имеет объем около $1022,7 \text{ \AA}^3/\text{ячейка}$. В одном варианте осуществления форма 1 имеет Z -значение 2. В одном варианте осуществления форма 1 имеет плотность около $1,362 \text{ г/см}^3$.

[00112] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое является безводным. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическое безводное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма по существу не содержит аморфное соединение 1. В одном варианте осуществления твердая форма по существу не содержит другие кристаллические формы соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма по существу не содержит соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма не сольватирована. В одном варианте осуществления один или несколько остаточных растворителей (например, небольшое количество этилацетата) могут присутствовать в твердой форме, но остаточный растворитель не образует сольвата соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу чистой. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу физически чистой. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 97% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 98% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 99% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту около 99,71% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет химическую и/или физическую чистоту около 99,9% масс./масс. В одном варианте осуществления твердая форма имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере около 98% (например 99% или 99,5%). В одном варианте осуществления твердая форма имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере около 98,5%. В одном варианте осуществления твердая форма имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере около 99,0%. В одном варианте осуществления твердая форма имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере около 99,5%. В одном варианте осуществления твердая форма имеет

энантиомерную чистоту около 99,9%. В одном варианте осуществления твердая форма (например, форма 1) имеет энантиомерную чистоту около 100%. В одном варианте осуществления чистоту определяют с помощью ВЭЖХ или хиральной ВЭЖХ (% площади).

[00113] В одном варианте осуществления твердая форма негигроскопична. В одном варианте осуществления твердая форма стабильна после хранения при 40°C/75 % относительной влажности, 25°C/60 % относительной влажности и/или 80°C в течение по меньшей мере 7 дней. В варианте осуществления твердая форма устойчива к сжатию при давлении около 100 МПа и/или около 250 МПа в течение по меньшей мере около 60 секунд.

[00114] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 1 свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 1 свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, предусмотренные в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 1 свободного основания соединения 1 и форму 7 свободного основания соединения 1, предусмотренные в данном документе.

[00115] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.1.2 Форма 2 соединения 1

[00116] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма 2 соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы 2 соединения 1 представлена на **фиг. . 7**.

[00117] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью Cu K α -излучения: 6,8, 8,6, 10,0, 10,7, 13,8, 14,0, 14,9, 15,9, 17,3, 18,3, 18,9, 19,4, 20,1, 20,4, 20,8, 21,2, 21,7, 22,9, 23,3, 23,8, 24,2, 24,8, 25,1 и 30,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00118] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 6,8, 8,6, 10,0, 13,8, 14,0, 20,1, 20,8, 21,2 и $22,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 6,8, 8,6, 10,0, 13,8, 14,0, 20,1, 20,8, 21,2 и $22,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 6,8, 8,6, 10,0, 13,8, 14,0, 20,1, 20,8, 21,2 и $22,9^\circ 2\theta$.

[00119] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 8,6, 14,0 и $20,8^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики в приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 6,8 и $13,8^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,0 и $21,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 6,8, 8,6, 10,0, 13,8, 14,0, 20,1, 20,8, 21,2 и $22,9^\circ 2\theta$.

[00120] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 7**.

[00121] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, включающего излучение $\text{K}\alpha_1$ с длиной волны 1,5406 Å и излучение $\text{K}\alpha_2$ с длиной волны 1,5444 Å, где соотношение $\text{K}\alpha_1:\text{K}\alpha_2$ составляет 0,5.

[00122] Иллюстративное наложение термограмм TGA/DTA формы 2 представлено в **фиг. 8**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DTA, тепловое явление (эндо) с температурой начала плавления около 98°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, изображенной на **фиг. 8**. В

одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 9,8% при нагревании от около 90°C до около 130°C. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, изображенной на **фиг. 8**.

[00123] Другое иллюстративное наложение термограмм TGA/DTA формы 2 представлено в **фиг. 9**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DTA, тепловое явление (эндо) с температурой начала плавления около 96°C (*например* $\pm 2^\circ$) и/или тепловое явление (экзо) с температурой начала плавления около 169°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой DTA, которая по существу соответствует термограмме, изображенной на **фиг. 9**. В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, которая демонстрирует потерю массы около 15,4% при нагревании от около 50°C до около 170°C. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, изображенной на **фиг. 9**.

[00124] В одном варианте осуществления термограмму DTA измеряют с помощью DTA со скоростью сканирования около 10°C/мин. В одном варианте осуществления термограмму TGA измеряют с помощью скорости нагревания около 10°C/мин.

[00125] Иллюстративная термограмма DSC формы 2 представлена на **фиг. 10**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DSC, тепловое явление (эндо) с температурой начала плавления около 96°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет максимальную температуру около 99°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DSC, тепловое явление (экзо) с температурой начала плавления около 168°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет максимальную температуру около 174°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, изображенной на **фиг. 10**. В одном варианте осуществления термограмму DSC измеряют с помощью DSC со скоростью сканирования около 10°C/мин.

[00126] Иллюстративный спектр FT-IR формы 2 представлен на **фиг. 11**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся спектром FT-IR, который соответствует спектру FT-IR, изображенному на **фиг. 11**.

[00127] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1 которое представляет собой кристаллический сольват свободного основания соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит аморфное соединение 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит другие твердые формы (например, кристаллические формы) соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма предусмотрена как по существу чистая. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу физически чистой. В одном варианте осуществления твердая форма негигроскопична.

[00128] В одном варианте осуществления твердая форма стабильна после хранения при 40°C/75 % относительной или 25°C/60 % относительной влажности в течение по меньшей мере 7 дней. В одном варианте осуществления твердая форма претерпевает изменение формы при нагревании. В одном варианте осуществления твердая форма претерпевает изменение формы после хранения при температуре около 80°C. В одном варианте осуществления изменение формы приводит к форме 7 свободного основания соединения 1.

[00129] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, где молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,5 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,6 до около 1:1,35. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,75 до около 1:1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя составляет около 1:0,6. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя составляет около 1:0,9. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя составляет около 1:1,3. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя составляет около 1:1.

[00130] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая

форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое представляет собой изоструктурный сольват. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое представляет собой сольват метилэтилового кетона (МЕК) свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и МЕК составляет около 1:0,6. В другом варианте твердая форма представляет собой сольват метил-трет-бутилового эфира свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и метил-трет-бутилового эфира составляет около 1:0,9. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и метил-трет-бутилового эфира составляет около 1:1,3. В другом варианте осуществления твердая форма представляет собой 1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 3-метил-1-бутанол, ацетон, циклопентилметиловый эфир или сольват t-амилового спирта свободного основания соединения 1.

[00131] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 2 свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 2 свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, предусмотренных в данном документе.

[00132] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.1.3 Форма 3 соединения 1

[00133] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма 3 соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы 3 соединения 1 представлена на **фиг. . 12**.

[00134] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения: 9,7, 11,4, 11,8, 12,5, 13,4, 14,7, 16,2, 16,9, 18,9, 19,3, 19,5, 20,9, 21,9, 22,5, 22,9, 23,3 и $24.3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая

форма характеризуется всеми пиками.

[00135] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 9,7, 11,4, 13,4, 16,2, 18,9, 19,5, 20,9, 22,5, 22,9 и $23,3^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 9,7, 11,4, 13,4, 16,2, 18,9, 19,5, 20,9, 22,5, 22,9 и $23,3^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 9,7, 11,4, 13,4, 16,2, 18,9, 19,5, 20,9, 22,5, 22,9 и $23,3^\circ$ 2θ .

[00136] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 13,4, 19,5 и $20,9^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 11,4 и $22,9^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 9,7 и $16,2^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 9,7, 11,4, 13,4, 16,2, 18,9, 19,5, 20,9, 22,5, 22,9 и $23,3^\circ$ 2θ .

[00137] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 12**.

[00138] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием CuK α -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием Cu K α -излучения, включающего излучение K α_1 с длиной волны 1,5406 Å и излучение K α_2 с длиной волны 1,5444 Å, где соотношение K α_1 :K α_2 составляет 0,5.

[00139] Иллюстративное наложение термограмм TGA/DTA формы 3 представлено в **фиг. 13**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DTA, тепловое явление с температурой начала плавления около 168°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется

термограммой ДТА, которая соответствует термограмме ДТА, изображенной на **фиг. 13**. В одном варианте осуществления термограмму ДТА измеряют с помощью ДТА со скоростью сканирования около 10°C/мин.

[00140] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 1,3% при нагревании от около 100°C до около 130°C. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, изображенной на **фиг. 13**. В одном варианте осуществления термограмму TGA измеряют с помощью скорости нагревания около 10°C/мин.

[00141] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое представляет собой кристаллический сольват свободного основания соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма практически не содержит аморфного соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит другие твердые формы (например, кристаллические формы) соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма предусмотрена как по существу чистая. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу физически чистой.

[00142] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое представляет собой изоструктурный сольват. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, где молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,2 до около 1:1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гемигидрат свободного основания соединения 1. В другом варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват метанола свободного основания соединения 1. В еще одном варианте твердая форма представляет собой сольват изопрропилацетата свободного основания соединения 1.

[00143] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 3 свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 3 свободного основания соединения 1 и

одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, предусмотренных в данном документе.

[00144] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.1.4 Форма 4 соединения 1

[00145] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма 4 соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы 4 соединения 1 представлена на **фиг. . 14**.

[00146] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью Cu K α -излучения: 7,5, 7,6, 10,8, 12,0, 12,1, 12,7, 12,8, 15,0, 15,7, 18,4, 19,0, 19,3, 19,7, 20,0, 21,4, 21,8, 21,9, 22,0, 22,8, 23,9, 24,1, 24,3, 24,8, 25,1, 25,7, 29,1 и $30,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00147] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 12,0, 12,1, 12,7, 12,8, 15,0, 15,7, 18,4, 21,4, 21,9, 23,9 и $24,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 12,0, 12,1, 12,7, 12,8, 15,0, 15,7, 18,4, 21,4, 21,9, 23,9 и $24,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 12,0, 12,1, 12,7, 12,8, 15,0, 15,7, 18,4, 21,4, 21,9, 23,9 и $24,3^\circ 2\theta$.

[00148] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 12,1, 12,7 и

18,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 15,0 и 21,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 23,9 и 24,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 12,1, 12,7, 15,0, 15,7, 18,4, 21,4, 21,9, 23,9 и 24,3° 2 θ .

[00149] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 14**.

[00150] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием CuK α -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием Cu K α -излучения, включающего излучение K α_1 с длиной волны 1,5406 Å и излучение K α_2 с длиной волны 1,5444 Å, где соотношение K α_1 :K α_2 составляет 0,5.

[00151] Иллюстративное наложение термограмм TGA/DTA формы 4 представлено в **фиг. 15**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DTA, тепловое явление (эндо) с температурой начала плавления около 135°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой DTA, которая соответствует термограмме DTA, изображенной на **фиг. 15**. В одном варианте осуществления термограмму DTA измеряют с помощью DTA со скоростью сканирования около 10°C/мин.

[00152] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 9,0% при нагревании от около 110°C до около 145°C. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, изображенной на **фиг. 15**. В одном варианте осуществления термограмму TGA измеряют с помощью скорости нагревания около 10°C/мин.

[00153] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1 которое представляет собой кристаллический сольват свободного основания соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит аморфное соединение 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит другие твердые формы (*например*, кристаллические формы) соединения 1. В некоторых вариантах

осуществления твердая форма по существу не содержит соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма предусмотрена как по существу чистая. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу физически чистой.

[00154] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, где молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,5 до около 1:1,5. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,8 до около 1:1,1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват ацетонитрила свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и ацетонитрила составляет около 1:0,9.

[00155] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 4 свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 4 свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, предусмотренных в данном документе.

[00156] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.1.5 Форма 5 соединения 1

[00157] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма 5 соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы 4 соединения 1 представлена на **фиг. . 16**.

[00158] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью Cu K α -излучения: 7,6, 10,5, 10,8, 12,1, 12,8, 13,4, 15,0, 15,8, 16,4, 18,3, 18,9, 19,3, 19,7, 20,3, 21,9, 22,7, 23,6, 23,9 и 28,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма

характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00159] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 7,6, 10,5, 10,8, 12,1, 12,8, 15,0, 15,8, 19,7, 21,9, 22,7 и $23,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 7,6, 10,5, 10,8, 12,1, 12,8, 15,0, 15,8, 19,7, 21,9, 22,7 и $23,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 7,6, 10,5, 10,8, 12,1, 12,8, 15,0, 15,8, 19,7, 21,9, 22,7 и $23,9^\circ 2\theta$.

[00160] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,5, 10,8 и $21,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 12,1 и $12,8^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 7,6 и $15,0^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 7,6, 10,5, 10,8, 12,1, 12,8, 15,0, 15,8, 19,7 и $21,9^\circ 2\theta$.

[00161] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 16**.

[00162] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием CuK α -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием Cu K α -излучения, включающего излучение K α_1 с длиной волны 1,5406 Å и излучение K α_2 с длиной волны 1,5444 Å, где соотношение K α_1 :K α_2 составляет 0,5.

[00163] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1 которое представляет собой кристаллический сольват свободного основания соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит аморфное соединение 1. В

некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит другие твердые формы (например, кристаллические формы) соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма предусмотрена как по существу чистая. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу физически чистой.

[00164] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, где молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,5 до около 1:1,5. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,6 до около 1:0,8. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват ацетонитрила свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и ацетонитрила составляет около 1:0,7.

[00165] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 5 свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 5 свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, предусмотренных в данном документе.

[00166] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.1.6 Форма 6 соединения 1

[00167] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма 6 соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы 6 соединения 1 представлена на **фиг. . 17**.

[00168] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью Cu K α -излучения: 6,7, 6,8, 8,3, 8,5, 8,6, 10,0, 13,8, 13,9, 14,1, 15,9, 17,3, 18,3, 18,7, 18,9, 19,3, 20,1, 20,5, 20,8, 21,2, 22,9, 23,9, 24,2, 24,8, 25,2 и 26,8° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления

твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00169] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 8,4, 8,6, 10,0, 15,9, 18,7, 20,5, 20,8, 21,2 и $22,9^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 8,4, 8,6, 10,0, 15,9, 18,7, 20,5, 20,8, 21,2 и $22,9^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 8,4, 8,6, 10,0, 15,9, 18,7, 20,5, 20,8, 21,2 и $22,9^\circ$ 2θ .

[00170] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 8,6, 18,7 и $20,5^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 15,9 и $20,8^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,0 и $14,1^\circ$ 2θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 8,6, 10,0, 15,9, 18,7, 20,5, 20,8, 21,2 и $22,9^\circ$ 2θ .

[00171] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 17**.

[00172] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, включающего излучение $\text{K}\alpha_1$ с длиной волны 1,5406 Å и излучение $\text{K}\alpha_2$ с длиной волны 1,5444 Å, где соотношение $\text{K}\alpha_1:\text{K}\alpha_2$ составляет 0,5.

[00173] Иллюстративное наложение термограмм TGA/DTA формы 6 представлено в **фиг. 18**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая

форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано ДТА, тепловое явление (эндо) с температурой начала плавления около 126°C (например $\pm 2^{\circ}$). В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой ДТА, которая соответствует термограмме ДТА, изображенной на **фиг. 18**. В одном варианте осуществления термограмму ДТА измеряют с помощью ДТА со скоростью сканирования около $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

[00174] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 13,1% при нагревании от около 25°C до около 50°C и/или потерю массы около 12,1% при нагревании от около 115°C до около 155°C . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, изображенной на **фиг. 18**. В одном варианте осуществления термограмму TGA измеряют с помощью скорости нагревания около $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

[00175] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1 которое представляет собой кристаллический сольват свободного основания соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит аморфное соединение 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит другие твердые формы (например, кристаллические формы) соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма предусмотрена как по существу чистая. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу физически чистой.

[00176] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, где молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,2 до около 1:1,5. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и растворителя находится в диапазоне от около 1:0,5 до около 1:1,3. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват 1,4-диоксана свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и 1,4-диоксана составляет около 1:0,7. В другом варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и 1,4-диоксана составляет около 1:1,2.

[00177] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 6 свободного основания соединения 1 и аморфное свободное

основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 6 свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, предусмотренных в данном документе.

[00178] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.1.7 Форма 7 соединения 1

[00179] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма 7 соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы 7 соединения 1 представлена на **фиг. . 19**.

[00180] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью Cu K α -излучения: 9,5, 9,7, 11,1, 11,4, 12,3, 12,5, 13,4, 14,6, 14,7, 15,8, 16,2, 16,9, 18,4, 18,8, 19,3, 19,5, 20,9, 21,5, 22,5, 22,8, 23,2, 24,9, 25,1 и $29,5^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00181] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 9,5, 9,7, 11,4, 12,3, 12,5, 13,4, 14,6, 14,7, 15,8, 20,9, 22,8 и $23,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 9,5, 9,7, 11,4, 12,3, 12,5, 13,4, 14,6, 14,7, 15,8, 20,9, 22,8 и $23,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 9,5, 9,7, 11,4, 12,3, 12,5, 13,4, 14,6, 14,7, 15,8, 20,9, 22,8 и $23,2^\circ 2\theta$.

[00182] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая

форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $12,5$, $13,4$ и $14,6^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $20,9$ и $22,8^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $11,4$ и $15,8^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $9,5$, $11,4$, $12,5$, $13,4$, $14,6$, $15,8$, $20,9$, $22,8$ и $23,2^\circ 2\theta$.

[00183] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 19**.

[00184] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, включающего излучение $\text{K}\alpha_1$ с длиной волны $1,5406 \text{ \AA}$ и излучение $\text{K}\alpha_2$ с длиной волны $1,5444 \text{ \AA}$, где соотношение $\text{K}\alpha_1:\text{K}\alpha_2$ составляет $0,5$.

[00185] Иллюстративная термограмма DSC формы 7 представлена на **фиг. 20**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DSC, тепловое явление (эндо) с температурой начала плавления около 278°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет максимальную температуру около 280°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления не ограничиваясь конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, изображенной на **фиг. 20**. В одном варианте осуществления термограмму DSC измеряют с помощью DSC со скоростью сканирования около $10^\circ\text{C}/\text{мин}$.

[00186] Иллюстративная изотерма DVS формы 7 представлена на **фиг. 21**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которая демонстрирует увеличение массы на около $0,27\%$ (*например* $\pm 0,05\%$) при повышении относительной влажности от около 0 до около 90% относительной влажности. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется изотермой DVS, которая соответствует изотерме DVS изображенной на **фиг. 21**. В одном варианте осуществления изотерму DVS измеряют при около 25°C .

[00187] Иллюстративный спектр FT-IR формы 7 представлен на **фиг. 22**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся спектром FT-IR, включающим резонансы в приблизительно 3386 и 3489 (*например* ± 5) см^{-1} . В одном варианте осуществления спектр FT-IR включает по меньшей мере три резонанса, выбранные из группы приблизительно 1461, 1584, 1619, 3386 и 3489 (*например* ± 5) см^{-1} . В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, характеризующаяся спектром FT-IR, который соответствует спектру FT-IR, изображенному на **фиг. 22**.

[00188] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, с приблизительно постоянными решетками: $a = 8,0 \text{ \AA}$, $b = 14,8 \text{ \AA}$, $c = 18,0 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется приблизительно постоянными решетками: $a = 7,95 \text{ \AA}$, $b = 14,8 \text{ \AA}$, $c = 18,0 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления твердая форма имеет приблизительно постоянные решетки: $a = 7,954 \text{ \AA}$, $b = 14,82 \text{ \AA}$, $c = 18,02 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления твердая форма имеет элементарную ячейку пространственной группы $P2_12_12_1$. В одном варианте осуществления твердая форма имеет объем около $2124,1 \text{ \AA}^3/\text{ячейка}$. В одном варианте осуществления твердая форма имеет Z -значение 4. В одном варианте осуществления твердая форма имеет плотность около $1,312 \text{ г/см}^3$.

[00189] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая свободное основание соединения 1, которое является безводным. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическое безводное свободное основание соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма практически не содержит аморфного соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит другие твердые формы (например, кристаллические формы) соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма предусмотрена как по существу чистая. В некоторых вариантах осуществления один или несколько остаточных растворителей (например, небольшое количество этилацетата) могут присутствовать в твердой форме, но остаточный растворитель не образует сольвата соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма не сольватирована. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу физически чистой.

[00190] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 7 свободного основания соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму 7 свободного основания соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм свободного основания соединения 1, предусмотренных в данном документе.

[00191] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.2. Способ получения твердых форм соединения 1

[00192] В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрен способ получения формы 1 соединения по формуле (I), включающий:

- (i) воздействие на композицию, содержащую по меньшей мере одну твердую форму соединения по формуле (I), отличную от формы 1, одного или нескольких растворителей в течение периода времени, достаточного для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 1, в форму 1; и
- (ii) восстановление указанной формы 1.

[00193] В одном варианте осуществления растворителем является 2-МeTHF, изопропилацетат, ацетон, анизол, этанол, этилацетат, изопропилацетат, метилэтилкетон или их смесь. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В одном варианте осуществления антирастворителем является вода. В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой неполярный органический растворитель. В одном варианте осуществления неполярный органический растворитель представляет собой углеводородный растворитель. В одном варианте осуществления антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления растворителем является этилацетат, а антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:2 до около 1:6. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:3 до около 1:5. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:4. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют к растворителю при температуре выше комнатной. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют при температуре от около 30°C до около 60°C. В одном варианте осуществления температура составляет около 50°C.

[00194] В настоящем документе все соотношения растворителей означают объемные соотношения.

[00195] В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 1, подвергают одному растворителю. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 1, подвергают воздействию смеси двух растворителей. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 1, подвергают одному или нескольким растворителям. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 1-бутанол, 1-пропанол, 2-метил-1-пропанол, 2-бутанол, этанол или триамиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ), бутилацетат, циклопентилметилловый эфир (СРМЕ), этилацетат, изопропилацетат, метилэтилкетон, толуол, метилизобутилкетон или метилацетат. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В одном варианте осуществления система растворителей включает смесь двух растворителей. В одном варианте осуществления система растворителей представляет собой смесь двух растворителей. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 1-бутанола и гептана, смесь 1-пропанола и гептана, смесь 2-МеТНФ и гептана, смесь 2-пропанола и гептана, смесь этанола и воды, смесь ацетона и воды, смесь бутилацетата и гептана, смесь диметилсульфоксида и воды, смесь этилацетата и гептана, смесь изопропилацетата и гептана или смесь метилэтилкетона и гептана. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 1-бутанола и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение 1-бутанола и гептана составляет от около 1:10 до около 1:5. В одном варианте осуществления объемное соотношение 1-бутанола и гептана составляет около 2:9. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 1-пропанола и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение 1-пропанола и гептана составляет от около 1:5 до около 1:2. В одном варианте осуществления объемное соотношение 1-пропанола и гептана составляет около 1:4. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 2-МеТНФ и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение 2-МеТНФ и гептана составляет от около 1:3 до около 1:3. В одном варианте осуществления объемное соотношение 2-МеТНФ и гептана составляет около 1:1. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 2-пропанола и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение 2-пропанола и гептана составляет от около 1:5 до около 1:2. В одном варианте осуществления объемное соотношение 2-пропанола и гептана составляет около 1:3. В одном варианте осуществления смесь двух

этанола и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение ацетона и гептана составляет от около 1:10 до около 1:5. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь тетрагидрофурана и гептана. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь этанола и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение тетрагидрофурана и гептана составляет от около 1:10 до около 1:5.

[00196] В одном варианте осуществления твердая форма, отличная от формы 1, представляет собой аморфную твердую форму соединения по формуле (I). В одном варианте осуществления твердая форма, отличная от формы 1, представляет собой любую из формы 2-7 соединения по формуле (I). В одном варианте осуществления твердая форма, отличная от формы 1, представляет собой форму 6. В одном варианте осуществления твердая форма, отличная от формы 1, представляет собой форму 7. В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 1, в форму 1, составляет около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00197] Форму 1 соединения по формуле (I) можно получить путем воздействия на композицию, содержащую соединение по формуле (I), одного или нескольких растворителей, как описано в экспериментах, представленных в настоящем документе, включая, помимо прочего, выпаривание, добавление антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя.

[00198] В одном варианте осуществления форму 1 соединения по формуле (I) получают путем кристаллизации или перекристаллизации соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, из одного или нескольких растворителей. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 1-бутанол, 1-пропанол, 2-метил-1-пропанол, 2-бутанол, этанол или триамиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ), бутилацетат, циклопентилметиловый эфир (СРМЕ), этилацетат, изопропилацетат, метилэтилкетон, толуол или метилацетат.

[00199] В одном варианте осуществления форму 1 соединения по формуле (I)

получают кристаллизацией или перекристаллизацией соединения по формуле (I) из растворителя, содержащего смесь двух растворителей. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 1-бутанола и гептана, смесь 1-пропанола и гептана, смесь 2-МетНФ и гептана, смесь 2-пропанола и гептана, смесь этанола и воды, смесь ацетона и воды, смесь бутилацетата и гептана, смесь диметилсульфоксида и воды, смесь этилацетата и гептана, смесь изопропилацетата и гептана или смесь метилэтилкетона и гептана. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 1-бутанола и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение 1-бутанола и гептана составляет от около 1:10 до около 1:5. В одном варианте осуществления объемное соотношение 1-бутанола и гептана составляет около 2:9. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 1-пропанола и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение 1-пропанола и гептана составляет от около 1:5 до около 1:2. В одном варианте осуществления объемное соотношение 1-пропанола и гептана составляет около 1:4. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 2-МетНФ и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение 2-МетНФ и гептана составляет от около 1:3 до около 1:3. В одном варианте осуществления объемное соотношение 2-МетНФ и гептана составляет около 1:1. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 2-пропанола и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение 2-пропанола и гептана составляет от около 1:5 до около 1:2. В одном варианте осуществления объемное соотношение 2-пропанола и гептана составляет около 1:3. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь 98,5% этанола/1,5% воды и воды. В одном варианте осуществления объемное соотношение 98,5% этанола/1,5% воды и воды составляет от около 1:6 до около 1:2. В одном варианте осуществления объемное соотношение 98,5% этанола/1,5% воды и воды составляет около 2:5. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь ацетона и воды. В одном варианте осуществления объемное соотношение ацетона и воды составляет от около 1:3 до около 2:1. В одном варианте осуществления объемное соотношение ацетона и воды составляет около 1:1. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь бутилацетата и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение бутилацетата и гептана составляет от около 1:4 до около 2:1. В одном варианте осуществления объемное соотношение бутилацетата и гептана составляет около 2:3. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь диметилсульфоксида и воды. В одном варианте осуществления объемное соотношение диметилсульфоксида и

воды составляет от около 1:1 до около 1:3. В одном варианте осуществления объемное соотношение диметилсульфоксида и воды составляет около 1:2. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь этанола и воды. В одном варианте осуществления объемное соотношение этанола и воды составляет от около 1:1 до около 1:3. В одном варианте осуществления объемное соотношение этанола и воды составляет около 2:3. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь этилацетата и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение этилацетата и гептана составляет от около 1:1 до около 1:3. В одном варианте осуществления объемное соотношение этилацетата и гептана составляет около 1:2. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь изопрпилацетата и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение изопрпилацетата и гептана составляет от около 1:1 до около 1:3. В одном варианте осуществления объемное соотношение изопрпилацетата и гептана составляет около 2:3. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь метилэтилкетона и гептана. В одном варианте осуществления объемное соотношение метил-этилкетона и гептана составляет от около 1:1 до около 1:3. В одном варианте осуществления объемное соотношение метил-этилкетона и гептана составляет около 2:3.

[00200] В одном варианте осуществления форму 1 соединения по формуле (I) получают путем кристаллизации или перекристаллизации, как описано в экспериментах, представленных в настоящем документе, включая, помимо прочего, выпаривание, добавление антирастворителя, медленное охлаждение или резкое охлаждение.

[00201] В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрен способ получения формы 1 соединения по формуле (I), включающий:

- (i) растворение соединения по формуле (I) в растворителе;
- (ii) добавление антирастворителя и
- (iii) восстановление указанной формы 1.

[00202] В одном варианте осуществления форму 1 соединения по формуле (I) получают кристаллизацией или перекристаллизацией соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли из 2-МеТНФ, изопрпилацетата, ацетона, анизола, этанола, этилацетата, изопрпилацетата, метилэтилкетона или их смеси путем добавления антирастворителя. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В одном варианте осуществления антирастворителем является вода. В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой неполярный органический растворитель. В одном варианте осуществления неполярный органический растворитель представляет собой

углеводородный растворитель. В одном варианте осуществления антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления растворителем является этилацетат, а антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:2 до около 1:6. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:3 до около 1:5. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:4. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют к растворителю при температуре выше комнатной. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют при температуре от около 30°C до около 60°C. В одном варианте осуществления температура составляет около 50°C.

[00203] В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрен способ получения формы 2 соединения по формуле (I), включающий:

- (i) воздействие на композицию, содержащую по меньшей мере одну твердую форму соединения по формуле (I), отличную от формы 2, одного или нескольких растворителей в течение периода времени, достаточного для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 2, в форму 2; и
- (ii) восстановление указанной формы 2.

[00204] В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 2, подвергают одному растворителю. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 2, подвергают воздействию смеси двух растворителей. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 2, подвергают одному или нескольким растворителям. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой МТВЕ, МЕК, 1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 3-метил-1-бутанол-ацетон, циклопентилметилловый эфир или трет-амиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой МЕК. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой МТВЕ. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 1-бутанол. В одном варианте осуществления the твердая форма, отличная от формы 2, представляет собой аморфную форму соединения по формуле (I). В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 2, в форму 2, составляет около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00205] В одном варианте осуществления форму 2 соединения по формуле (I) получают путем воздействия на композицию, содержащую соединение по формуле (I), одного или нескольких растворителей, как описано в экспериментах, представленных в настоящем документе, включая, помимо прочего, выпаривание, добавление антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя.

[00206] В одном варианте осуществления форму 2 соединения по формуле (I) получают выпариванием из 1-бутанола. В одном варианте осуществления форму 2 соединения по формуле (I) получают путем термоциклирования суспензии аморфного соединения 1 в МТВЕ в шейкере-инкубаторе. В некоторых вариантах осуществления температура колеблется между температурой окружающей среды и повышенной температурой около 30-60°C. В некоторых вариантах осуществления температура изменяется с интервалами от около 2 до около 6 часов в течение периода около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часов. В одном варианте осуществления форму 2 соединения по формуле (I) получают путем термоциклирования суспензии аморфного соединения 1 в МТВЕ в шейкере-инкубаторе между температурой окружающей среды и температурой около 40°C с интервалами около 4 часов в течение периода около 24 часов.

[00207] В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрен способ получения формы 3 соединения по формуле (I), включающий:

- (i) воздействие на композицию, содержащую по меньшей мере одну твердую форму соединения по формуле (I), отличную от формы 3, одного или нескольких растворителей в течение периода времени, достаточного для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 3, в форму 3; и
- (ii) восстановление указанной формы 3.

[00208] В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 3, подвергают одному растворителю. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 3, подвергают воздействию смеси двух растворителей. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 3, подвергают одному или нескольким растворителям. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой воду. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой метанол или изопропилацетат. В одном варианте осуществления смесь двух растворителей представляет собой смесь ацетонитрила и гептана. В одном варианте осуществления твердая форма, отличная от формы 3, представляет собой аморфную форму

соединения по формуле (I). В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 3, в форму 3, составляет около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00209] В одном варианте осуществления форму 3 соединения по формуле (I) получают путем воздействия на композицию, содержащую соединение по формуле (I), одного или нескольких растворителей, как описано в экспериментах, представленных в настоящем документе, включая, помимо прочего, выпаривание, добавление антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя.

[00210] В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрен способ получения формы 4 соединения по формуле (I), включающий:

(i) воздействие на композицию, содержащую по меньшей мере одну твердую форму соединения по формуле (I), отличную от формы 4, одного или нескольких растворителей в течение периода времени, достаточного для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 4, в форму 4; и

(ii) восстановление указанной формы 4.

[00211] В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 4, подвергают одному растворителю. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 4, подвергают воздействию смеси двух растворителей. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 4, подвергают одному или нескольким растворителям. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления твердая форма, отличная от формы 4, представляет собой аморфную форму соединения по формуле (I). В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 4, в форму 4, составляет около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00212] В одном варианте осуществления форму 4 соединения по формуле (I) получают путем воздействия на композицию, содержащую соединение по формуле (I), одного или нескольких растворителей, как описано в экспериментах, представленных в настоящем документе, включая, помимо прочего, выпаривание, добавление

антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя.

[00213] В одном варианте осуществления форму 4 соединения по формуле (I) получают добавлением гептанового антирастворителя к композиции, содержащей аморфное соединение 1 и ацетонитрил. В одном варианте осуществления форму 4 соединения по формуле (I) получают путем термоциклирования суспензии аморфного соединения 1 в ацетонитриле в шейкере-инкубаторе. В некоторых вариантах осуществления температура колеблется между температурой окружающей среды и повышенной температурой около 30-60°C. В некоторых вариантах осуществления температура изменяется с интервалами от около 2 до около 6 часов в течение периода около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часов. В одном варианте осуществления форму 4 соединения по формуле (I) получают путем термоциклирования суспензии аморфного соединения 1 в ацетонитриле в шейкере-инкубаторе между температурой окружающей среды и температурой около 40°C с интервалами около 4 часов в течение периода около 72 часов.

[00214] В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрен способ получения формы 5 соединения по формуле (I), включающий:

- (i) воздействие на композицию, содержащую по меньшей мере одну твердую форму соединения по формуле (I), отличную от формы 5, одного или нескольких растворителей в течение периода времени, достаточного для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 5, в форму 5; и
- (ii) восстановление указанной формы 5.

[00215] В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 5, подвергают одному растворителю. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 5, подвергают воздействию смеси двух растворителей. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 5, подвергают одному или нескольким растворителям. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления the твердая форма, отличная от формы 5, представляет собой аморфную форму соединения по формуле (I). В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 5, в форму 5, составляет около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00216] В одном варианте осуществления форму 5 соединения по формуле (I) получают путем воздействия на композицию, содержащую соединение по формуле (I), одного или нескольких растворителей, как описано в экспериментах, представленных в настоящем документе, включая, помимо прочего, выпаривание, добавление антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя.

[00217] В некоторых вариантах осуществления форму 5 соединения по формуле (I) получают путем измельчения каплями растворителя аморфного соединения 1 в ацетонитриле. В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрен способ получения формы 6 соединения по формуле (I), включающий:

- (i) воздействие на композицию, содержащую по меньшей мере одну твердую форму соединения по формуле (I), отличную от формы 6, одного или нескольких растворителей в течение периода времени, достаточного для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 6, в форму 6; и
- (ii) восстановление указанной формы 6.

[00218] В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 6, подвергают одному растворителю. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 6, подвергают воздействию смеси двух растворителей. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 6, подвергают одному или нескольким растворителям. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 1,4-диоксан. В одном варианте осуществления твердая форма, отличная от формы 6, представляет собой аморфную форму соединения по формуле (I). В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 6, в форму 6, составляет около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00219] В одном варианте осуществления форму 6 соединения по формуле (I) получают путем воздействия на композицию, содержащую соединение по формуле (I), одного или нескольких растворителей, как описано в экспериментах, представленных в настоящем документе, включая, помимо прочего, выпаривание, добавление антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя.

[00220] В одном варианте осуществления форму 6 соединения по формуле (I)

получают путем термоциклирования суспензии аморфного соединения 1 в 1,4-диоксане в шейкере-инкубаторе. В некоторых вариантах осуществления температура колеблется между температурой окружающей среды и повышенной температурой около 30-60°C. В некоторых вариантах осуществления температура изменяется с интервалами от около 2 до около 6 часов в течение периода около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часов. В одном варианте осуществления форму 6 соединения по формуле (I) получают путем термоциклирования суспензии аморфного соединения 1 в 1,4-диоксане в шейкере-инкубаторе между температурой окружающей среды и температурой около 40°C с интервалами около 4 часов в течение периода около 72 часов.

[00221] В одном варианте осуществления в настоящем документе предусмотрен способ получения формы 7 соединения по формуле (I), включающий:

- (i) воздействие на композицию, содержащую по меньшей мере одну твердую форму соединения по формуле (I), отличную от формы 7, одного или нескольких растворителей в течение периода времени, достаточного для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 7, в форму 7; и
- (ii) восстановление указанной формы 7.

[00222] В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 7, подвергают одному растворителю. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 7, подвергают воздействию смеси двух растворителей. В одном варианте осуществления твердую форму, отличную от формы 7, подвергают одному или нескольким растворителям. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь 2-бутанола и октана, смесь метилизобутилкетона и октана, смесь изопропилацетата и октана или смесь 1,2-диметоксиэтана и октана. В одном варианте осуществления твердая форма, отличная от формы 7, представляет собой форму 1. В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около 50% общего количества твердой формы, отличной от формы 7, в форму 7, составляет около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00223] В одном варианте осуществления форму 7 соединения по формуле (I) получают путем воздействия на композицию, содержащую соединение по формуле (I), одного или нескольких растворителей, как описано в экспериментах, представленных в настоящем документе, включая, помимо прочего, выпаривание, добавление

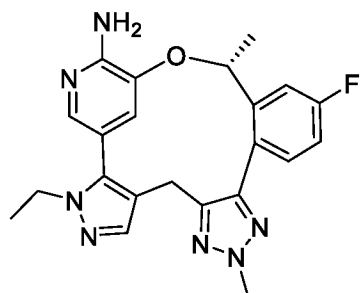
антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя.

[00224] В одном варианте осуществления форму 7 соединения по формуле (I) получают путем суспендирования формы 1 в растворителе при повышенной температуре. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь 2-бутанола и октана, смесь метилизобутилкетона и октана, смесь изопропилацетата и октана или смесь 1,2-диметоксиэтана и октана. В одном варианте осуществления температура выше около 60°C. В одном варианте осуществления температура составляет около 60°C. В одном варианте осуществления температура превышает около 80°C или выше. В одном варианте осуществления температура составляет около 80°C.

[00225] В данном документе также предусмотрен способ получения формы 7 соединения по формуле (I); и способ включает нагревание твердой формы от формы 1 до формы 6, необязательно в вакууме. В некоторых вариантах осуществления форму 7 соединения по формуле (I) получают нагреванием формы 2 в реакционном сосуде в вакууме. В некоторых вариантах осуществления реакционный сосуд представляет собой стеклянный флакон, в котором форма 2 распределена по одной из стенок флакона так, чтобы иметь большую площадь поверхности, способствующую гомогенной десольватации. В некоторых вариантах осуществления давление вакуума составляет от около 2 мбар до около 50 мбар. В некоторых вариантах осуществления давление вакуума составляет около 10 мбар. В некоторых вариантах осуществления форму 7 соединения по формуле (I) получают путем нагревания формы 2 в вакууме при температуре реакции от около 200°C до около 300°C. В некоторых вариантах осуществления температура реакции составляет около 250 °C. В некоторых вариантах осуществления реакционный сосуд поддерживают при температуре реакции в течение времени от около 3 до около 10 минут. В некоторых вариантах осуществления время составляет около 6 минут. В некоторых вариантах осуществления температура реакции достигается путем нагревания реакционного сосуда со скоростью от около 10°C/мин до около 30°C/мин. В некоторых вариантах осуществления скорость составляет около 20°C/мин. В некоторых вариантах осуществления после нагревания реакционного сосуда под вакуумом в течение необходимого времени, реакционный сосуд и/или содержащиеся в нем твердые вещества активно охлаждаются. В некоторых вариантах осуществления активное охлаждение предполагает использование влажных полотенец.

5.2.3. Соли соединения по формуле (I)

[00226] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая соль соединения по формуле (I):



(I).

[00227] молярное соотношение соединения 1 и противоиона соли соединения 1 может составлять около 1:1, около 1:2, около 1:3 или около 1:4. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и противоиона составляет около 1:1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и противоиона составляет около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и противоиона составляет около 1:3. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 и противоиона составляет около 1:4.

[00228] В одном варианте осуществления противоионом является хлорид, фосфат, безилат, мезилат, цитрат или малеат. В одном варианте осуществления соль соединения 1 представляет собой безилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления соль соединения 1 представляет собой фосфатную соль соединения 1.

[00229] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая соль соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена несольватированная твердая форма, содержащая соль соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена безводная твердая форма, содержащая соль соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена сольватированная твердая форма, содержащая соль соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена гидратная твердая форма, содержащая соль соединения 1.

[00230] Предполагается, что соль соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества или смеси кристаллических и аморфных твердых веществ. В одном варианте осуществления твердая форма является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления твердая форма является кристаллической.

[00231] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соли соединения 1 и растворителя (например, воды) в твердой форме находится в диапазоне от около 10:1 до около 1:10. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соли соединения 1 и растворителя (например, воды) в твердой форме находится в диапазоне от около 5:1 до около 1:5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение

соли соединения 1 и растворителя (например, воды) в твердой форме находится в диапазоне от около 3:1 до около 1:3. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соли соединения 1 и растворителя (например, воды) в твердой форме находится в диапазоне от около 2:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:1 (т.е. моносолюват или моногидрат).

5.2.3.1 Форма А безилатной соли соединения 1

[00232] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма А безилатной соли соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы А безилатной соли соединения 1 предусмотрена на **фиг. 24**.

[00233] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения: 4,6, 10,7, 11,5, 14,6, 15,0, 17,9, 19,4, 20,4, 21,0, 21,3, 21,4, 23,0, 23,4 и 25,7 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00234] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 4,6, 10,7, 11,5, 14,6, 15,0, 17,9, 19,4, 21,0, 21,4, 23,0 и 25,7 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 4,6, 10,7, 11,5, 14,6, 15,0, 17,9, 19,4, 21,0, 21,4, 23,0 и 25,7 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 4,6, 10,7, 11,5, 14,6, 15,0, 17,9, 19,4, 21,0, 21,4, 23,0 и 25,7 2θ .

[00235] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 15,0, 17,9 и 23,0 2θ . В одном

варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7$ и $14,6^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $4,6$ и $25,7^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $4,6$, $10,7$, $11,5$, $14,6$, $15,0$, $17,9$, $21,4$, $23,0$ и $25,7^\circ 2\theta$.

[00236] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 24**.

[00237] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, включающего излучение $\text{K}\alpha_1$ с длиной волны $1,5406 \text{ \AA}$ и излучение $\text{K}\alpha_2$ с длиной волны $1,5444 \text{ \AA}$, где соотношение $\text{K}\alpha_1:\text{K}\alpha_2$ составляет $0,5$.

[00238] Иллюстративное наложение термограмм TGA/DSC формы А безилатной соли соединения 1 представлено на **фиг. 25**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около $2,8\%$ при нагревании от около 25°C до около 125°C и/или потерю массы около $1,2\%$ при нагревании от около 125°C до около 275°C . В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая демонстрирует разложение при нагревании от около 25°C (*например* $\pm 2^\circ$) и/или разложение при нагревании от около 125°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, изображенной на **фиг. 25**. В одном варианте осуществления термограмму TGA измеряют с помощью скорости нагревания около $10^\circ\text{C}/\text{мин}$.

[00239] Иллюстративные термограммы DSC формы А безилатной соли соединения 1 представлены на **фиг. 26**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая демонстрирует, как охарактеризовано DSC, тепловое явление (эндо) с температурой начала плавления около 128°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет максимальную температуру около 136°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления не ограничиваясь конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению. В одном варианте осуществления твердая форма

характеризуется термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, изображенной на **фиг. 26**. В одном варианте осуществления термограмму DSC измеряют с помощью DSC со скоростью сканирования около 10°C/мин.

[00240] Иллюстративная изотерма DSC формы А безилатной соли соединения 1 представлена на **фиг. 27**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, которая демонстрирует увеличение массы на около 2% (*например* $\pm 0,05\%$) при повышении относительной влажности от около 0 до около 90% относительной влажности. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется изотермой DVS, которая соответствует изотерме DVS изображенной на **фиг. 27**. В одном варианте осуществления изотерму DVS измеряют при около 25°C.

[00241] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой монобезилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат безилатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой моногидрат безилатной соли соединения 1.

[00242] В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую твердую форму, содержащую твердую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит аморфное соединение 1 и/или аморфную форму соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма, содержащая безилатную соль соединения 1, по существу не содержит других твердых форм (*т. е.* кристаллических форм) соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма предусмотрена как по существу чистая. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой.

[00243] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А безилатной соли соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А безилатной соли соединения 1 и аморфную безилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А безилатной соли соединения 1 и одну или несколько других кристаллических форм безилатной соли соединения 1.

[00244] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.3.2 Форма А фосфатной соли соединения 1

[00245] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена форма А фосфатной соли соединения 1. Иллюстративная дифрактограмма формы А фосфатной соли соединения 1 представлена на **фиг. 28**.

[00246] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью Cu K α -излучения: 10,8, 14,2, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,4, 20,1, 20,7, 21,6, 22,3, 24,1, 24,8 и 25,8 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00247] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,8, 14,2, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,4, 22,3, 24,1, 24,8 и 25,8. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,8, 14,2, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,4, 22,3, 24,1, 24,8 и 25,8. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,8, 14,2, 15,0, 15,9, 17,7, 18,5, 19,4, 22,3, 24,1, 24,8 и 25,8.

[00248] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,8, 18,5 и 24,8 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 22,3 и 24,1 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, дополнительно

содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $14,2$ и $17,7^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,8$, $14,2$, $15,9$, $17,7$, $18,5$, $22,3$, $24,1$ и $24,8^\circ 2\theta$.

[00249] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 28**.

[00250] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, включающего излучение $\text{K}\alpha_1$ с длиной волны $1,5406 \text{ \AA}$ и излучение $\text{K}\alpha_2$ с длиной волны $1,5444 \text{ \AA}$, где соотношение $\text{K}\alpha_1:\text{K}\alpha_2$ составляет $0,5$.

[00251] Иллюстративное наложение термограмм TGA/DSC формы А фосфатной соли соединения 1 представлено на **фиг. 29**. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около $5,8\%$ при нагревании от около 25°C до около 175°C . В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1, которая демонстрирует разложение при нагревании от около 25°C (*например*, $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1, характеризуется термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, изображенной на **фиг. 29**. В одном варианте осуществления термограмму TGA измеряют с помощью скорости нагревания около $10^\circ\text{C}/\text{мин}$.

[00252] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма содержит один противоион фосфата. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат фосфатной соли соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения 1.

[00253] В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую твердую форму, содержащую фосфатную соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма по существу не содержит аморфное соединение 1 и/или аморфную форму соли соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма, содержащая фосфатную соль соединения 1, по существу не содержит других твердых форм (*например*, кристаллических форм) соединения 1. В

некоторых вариантах осуществления твердая форма предусмотрена как по существу чистая. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу химически чистой. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является по существу физически чистой.

[00254] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А фосфатной соли соединения 1 и аморфное свободное основание соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А фосфатной соли соединения 1 и аморфную фосфатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена твердая форма, содержащая форму А фосфатной соли соединения 1 и одну или несколько кристаллических форм фосфатной соли соединения 1.

[00255] Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящей заявкой.

5.2.4. Способ получения твердых форм соли соединения 1

[00256] В настоящем документе предложен способ получения твердой формы соединения 1, где твердая форма представляет собой твердую форму безилатной соли соединения 1; и этот способ включает:

(i) воздействие на композицию, содержащую соединение 1, бензолсульфоновой кислотой в одном или нескольких растворителях в течение периода времени, достаточного для преобразования по меньшей мере около 50% общего количества соединения 1 в твердую форму безилатной соли соединения 1; и

(ii) восстановление указанной твердой формы.

[00257] В одном варианте осуществления форму 1 свободного основания соединения 1 подвергают воздействию бензолсульфоновой кислоты в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления аморфное соединение 1 подвергают воздействию бензолсульфоновой кислоты в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления наиболее аморфное соединение 1 подвергают воздействию бензолсульфоновой кислоты в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления соединение 1 подвергают воздействию водного раствора бензолсульфоновой кислоты. В одном варианте осуществления раствор бензолсульфоновой кислоты имеет концентрацию от около 0,1 М до 5 М бензолсульфоновой кислоты. В одном варианте осуществления раствор бензолсульфоновой кислоты имеет 1 М бензолсульфоновой кислоты. В одном варианте осуществления соединение 1 подвергают воздействию от около 0,8 до около 1,3 молярных эквивалентов бензолсульфоновой кислоты. В одном варианте осуществления соединение

1 подвергают воздействию около 1,1 молярных эквивалентов бензолсульфоновой кислоты. В одном варианте осуществления бензолсульфовую кислоту добавляют к соединению 1 в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления соединение 1 растворяют в растворителе. В одном варианте осуществления соединения 1 растворяют в растворителе при концентрации от около 10 до около 200 мг/мл соединения 1. В одном варианте осуществления соединения 1 растворяют в растворителе в концентрации около 100 мг/мл соединения 1. В одном варианте осуществления растворитель является органическим растворителем. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 1-бутанол, 1-пропанол, 2-метил-1-пропанол, 2-бутанол, этанол или триамиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ), бутилацетат, циклопентилметиловый эфир (СРМЕ), этилацетат, изопропилацетат, метилэтилкетон, толуол, метилизобутилкетон или метилацетат. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 2-МеТНФ. В одном варианте осуществления композицию, содержащую соединение 1, перемешивают с последующим воздействием бензолсульфоновой кислоты в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около 50% общего количества соединения 1 в твердую форму безилатной соли соединения 1 составляет менее 1 часа, около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00258] В одном варианте осуществления способ получения твердой формы безилатной соли соединения 1 дополнительно включает стадию кристаллизации или рекристаллизации из растворителя после воздействия на композицию, содержащую соединение 1, бензолсульфоновой кислотой. В одном варианте осуществления стадия кристаллизации или рекристаллизации включает, помимо прочего, выпаривание, добавление антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя. В одном варианте осуществления способ получения твердой формы безилатной соли соединения 1 дополнительно включает стадию выпаривания растворителя после воздействия на композицию, содержащую соединение 1, бензолсульфоновой кислотой. В одном варианте осуществления способ включает стадию выпаривания 2-МеТНФ растворителя.

[00259] В настоящем документе предложен способ получения твердой формы соединения 1, где твердая форма представляет собой твердую форму фосфатной соли

соединения 1; и этот способ включает:

(i) воздействие на композицию, содержащую соединение 1, фосфорной кислотой в одном или нескольких растворителях в течение периода времени, достаточного для преобразования по меньшей мере около 50% общего количества соединения 1 в твердую форму фосфатной соли соединения 1; и

(ii) восстановление указанной твердой формы.

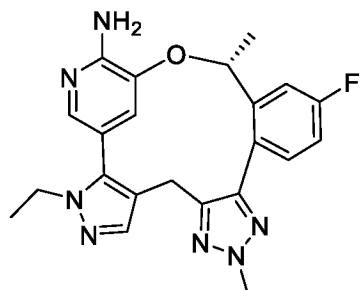
[00260] В одном варианте осуществления форму 1 свободного основания соединения 1 подвергают воздействию фосфорной кислоты в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления аморфное соединение 1 подвергают воздействию фосфорной кислоты в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления наиболее аморфное соединение 1 подвергают воздействию фосфорной кислоты в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления соединение 1 подвергают воздействию водного раствора фосфорной кислоты. В одном варианте осуществления раствор фосфорной кислоты имеет концентрацию от около 0,1 М до 15 М фосфорной кислоты. В одном варианте осуществления раствор фосфорной кислоты имеет 1 М фосфорной кислоты. В одном варианте осуществления соединение 1 подвергают воздействию от около 0,8 до около 1,3 молярных эквивалентов фосфорной кислоты. В одном варианте осуществления соединение 1 подвергают воздействию около 1,1 молярных эквивалентов фосфорной кислоты. В одном варианте осуществления фосфорную кислоту добавляют к соединению 1 в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления соединение 1 растворяют в растворителе. В одном варианте осуществления соединение 1 растворяют в растворителе в концентрации от около 10 до около 200 мг/мл соединения 1. В одном варианте осуществления соединение 1 растворяют в растворителе в концентрации около 100 мг/мл соединения 1. В одном варианте осуществления растворитель является органическим растворителем. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 1-бутанол, 1-пропанол, 2-метил-1-пропанол, 2-бутанол, этанол или триамиловый спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТНФ), бутилацетат, циклопентилметиловый эфир (СРМЕ), этилацетат, изопропилацетат, метилэтилкетон, толуол, метилизобутилкетон или метилацетат. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой 2-МеТНФ. В одном варианте осуществления композицию, содержащую соединение 1, перемешивают с последующим воздействием фосфорной кислоты в одном или нескольких растворителях. В одном варианте осуществления период времени, достаточный для превращения по меньшей мере около

50% общего количества соединения 1 в твердую форму фосфатной соли соединения 1 составляет менее 1 часа, около 1 часа, около 2 часов, около 5 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 20 часов, около 24 часов, около 30 часов, около 40 часов, около 48 часов, около 72 часов, около 97 часов, около 121 часа или более 121 часа.

[00261] В одном варианте осуществления способ получения твердой формы фосфатной соли соединения 1 дополнительно включает стадию кристаллизации или рекристаллизации растворителя после воздействия на композицию, содержащую соединение 1, фосфорной кислотой. В одном варианте осуществления стадия кристаллизации или рекристаллизации включает, помимо прочего, выпаривание, добавление антирастворителя, медленное охлаждение, резкое охлаждение, циклическое изменение температуры или измельчение каплями растворителя. В одном варианте осуществления способ получения твердой формы фосфатной соли соединения 1 дополнительно включает стадию выпаривания растворителя после воздействия на композицию, содержащую соединение 1, фосфорной кислотой. В одном варианте осуществления способ включает стадию выпаривания 2-МеТНФ растворителя.

5.3 СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ 1

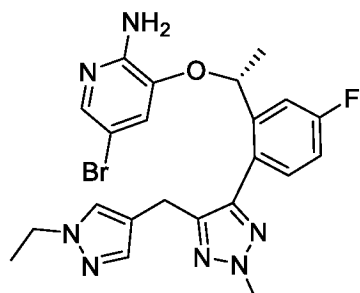
[00262] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ получения соединения по формуле (I):



(I),

или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(стадия 1.0) циклизацию соединения по формуле (II):



(II)

или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, с получением соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или

смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00263] В некоторых вариантах осуществления стадия 1.0 происходит в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой органическое основание. В некоторых вариантах осуществления органическим основанием является карбоксилатное основание. В некоторых вариантах осуществления карбоксилатное основание представляет собой ацетат лития, ацетат натрия, ацетат калия, пивалат лития, пивалат натрия, пивалат калия, ацетат цезия или пивалат цезия. В одном варианте осуществления основание представляет собой калия ацетат. В одном варианте осуществления основание представляет собой калия пивалат.

[00264] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и основания на стадии 1.0 составляет от около 1:2 до около 1:6. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и основания на стадии 1.0 составляет около 1:5. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и основания на стадии 1.0 составляет около 1:3.

[00265] В некоторых вариантах осуществления стадия 1.0 происходит в присутствии предшественника катализатор. В некоторых вариантах осуществления предшественник катализатора включает источник палладия. В некоторых вариантах осуществления источник палладия представляет собой Pd-G3, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(MeCN)₂, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(PCy₃)₂, PdCl₂(dtbpf), PdCl₂(dppf), PdCl₂(Amphos), {Pd(μ -Br)[P(*t*Bu)₃]}₂, PdCl₂[P(Cy)₃]₂, Pd[P(*t*Bu)₃]₂, PdCl₂(dtbpf), Pd[P(Cy)₃]₂ или PdCl₂[P(*t*Bu)(Cy)₂]₂. В одном варианте осуществления источник палладия представляет собой Pd(OAc)₂. В одном варианте осуществления предшественник катализатора включает Pd(OAc)₂. В некоторых вариантах осуществления предшественник катализатора включает лиганд. В некоторых вариантах осуществления лиганд представляет собой фосфиновый лиганд или бисфосфиновый лиганд. В некоторых вариантах осуществления лиганд представляет собой фосфиновый или бисфосфиновый лиганд, обычно используемый в данной области техники. В одном варианте осуществления лиганд представляет собой лиганд cataCXium. В одном варианте осуществления лиганд cataCXium представляет собой cataCXium A, cataCXium ABn, cataCXium ANI, cataCXium PIntB, cataCXium PICy, cataCXium PtB, cataCXium POMEV или cataCXium C. В одном варианте осуществления лиганд cataCXium представляет собой cataCXium A. В одном варианте осуществления предшественник катализатора включает cataCXium A. В одном варианте осуществления применение cataCXium A приводит к улучшенному преобразованию на стадии 1.0. В некоторых вариантах осуществления предшественник катализатора включает источник палладия и лиганд. В некоторых вариантах осуществления предшественник катализатора

и лиганд являются заранее образованными комплексами палладия и лиганла, например, cataCXium A Pd G2, cataCXium A Pd G3 или бис(бутилди-1-адамантилфосфин)палладия диацетат. В одном варианте осуществления предшественник катализатора содержит Pd(OAc)₂ и cataCXium A. В одном варианте осуществления при применении предшественника катализатора, содержащего Pd(OAc)₂ и cataCXium A, стадия 1.0 обеспечивает более чем 90%, более чем 95%, более чем 96%, более чем 97%, более чем 98% или более чем 99% превращение в течение около 22-24 часов, как определено с помощью ВЭЖХ.

[00266] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и источника палладия на стадии 1.0 составляет от около 1:0,01 (*m.e.* 1 мол.%) до около 1:0,15 (*m.e.* 15 мол.%). В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и источника палладия на стадии 1.0 составляет около 1:0,02, около 1:0,03, около 1:0,04, около 1:0,05, около 1:0,06, около 1:0,07, около 1:0,08, около 1:0,09, около 1:0,10, около 1:0,11 или около 1:0,12. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и источника палладия на стадии 1.0 составляет около 1:0,02 (*m.e.* 2 мол.%). В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и источника палладия на стадии 1.0 составляет около 1:0,03 (*t.e.* 3 мол.%). В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и источника палладия на стадии 1.0 составляет около 1:0,04 (*m.e.* 4 мол.%). В одном варианте осуществления загрузку палладия менее около 10 мол.%, менее около 5 мол.% или около 4 мол.% применяют на стадии 1.0.

[00267] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и лиганда на стадии 1.0 составляет от около 1:0,01 (*m.e.* 1 мол.%) до около 1:0,15 (*m.e.* 15 мол.%). В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и лиганда на стадии 1.0 составляет около 1:0,03, около 1:0,04, около 1:0,05, около 1:0,06, около 1:0,07, около 1:0,08, около 1:0,09, около 1:0,10, около 1:0,11 или около 1:0,12. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и лиганда на стадии 1.0 составляет около 1:0,04 (*m.e.* 4 мол.%). В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (II) и лиганда на стадии 1.0 составляет около 1:0,08 (*m.e.* 8 мол.%). В одном варианте осуществления загрузку лиганда менее около 10 мол.% применяют на стадии 1.0.

[00268] В одном варианте осуществления молярное соотношение лиганда и источника палладия составляет от около 5:1 до около 1:5. В одном варианте осуществления молярное соотношение лиганда и источника палладия составляет от около 2:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение лиганда и источника палладия

составляет от около 2:1 до около 1:1. В одном варианте осуществления лиганд является монодентатным лигандом и молярное соотношение лиганда и источник палладия составляет около 2:1. В одном варианте осуществления лиганд является монодентатным лигандом и молярное соотношение лиганда и источника палладия составляет около 1:1. В одном варианте осуществления лиганд является бидентатным лигандом и молярное соотношение лиганда и источника палладия составляет около 1:1. В одном варианте осуществления лиганд является бидентатным лигандом и молярное соотношение лиганда и источника палладия составляет около 1:2.

[00269] Стадия 1.0 может происходить в растворителе, подходящем для реакции. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой органический растворитель или смесь органических растворителей. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой высококипящий растворитель, включая, помимо прочего, C₄₋₁₂алифатический спирт (разветвленный или неразветвленный), толуол, анизол, 2-MeTHF, DMF, NMP, DMA или tAmOH. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой спирт. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой трет-амиловый спирт (tAmOH). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой n-BuOH, s-BuOH или t-BuOH.

[00270] В некоторых вариантах осуществления объем растворителя на стадии 1.0 составляет от около 10 об. до около 30 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 1.0 составляет около 20 об. В некоторых вариантах осуществления объем растворителя на стадии 1.0 составляет от около 5 об. до около 10 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 1.0 составляет около 8 об.

[00271] Как используется в данном документе, об. относится к объему (л или мл) растворителя, соответствующему весу (кг или г соответственно) ограничивающего реагента. В некоторых вариантах осуществления стадия 1.0 происходит в инертной атмосфере (*m.e.* в условиях, исключающих или существенно снижающих присутствие кислорода в воздухе). В одном варианте осуществления растворитель барботируют инертным газом (например, диазотом или аргоном) на стадии 1.0.

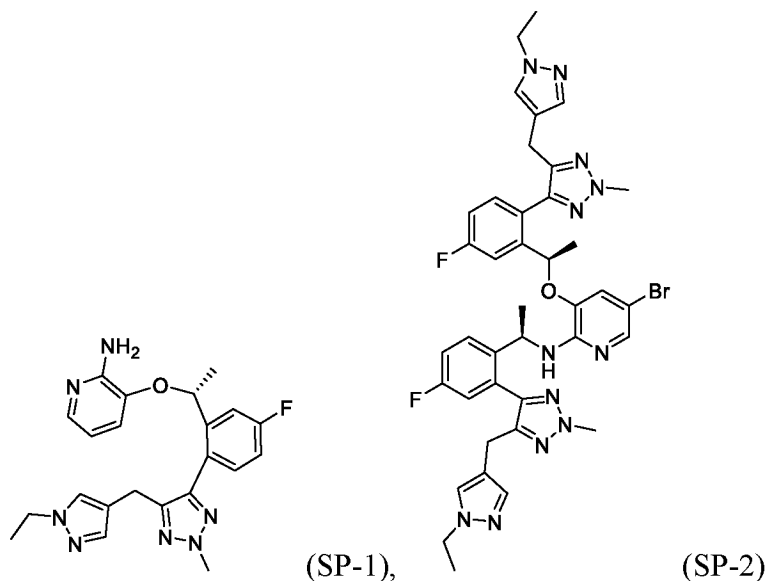
[00272] В некоторых вариантах осуществления стадия 1.0 происходит при температуре реакции от около 90°C до около 120°C. В одном варианте осуществления температура реакции представляет собой температуру кипения растворителя. В одном варианте осуществления температура реакции составляет от около 100°C до около 110°C. В одном варианте осуществления температура реакции составляет около 102°C. В одном варианте осуществления температура реакции составляет около 105°C.

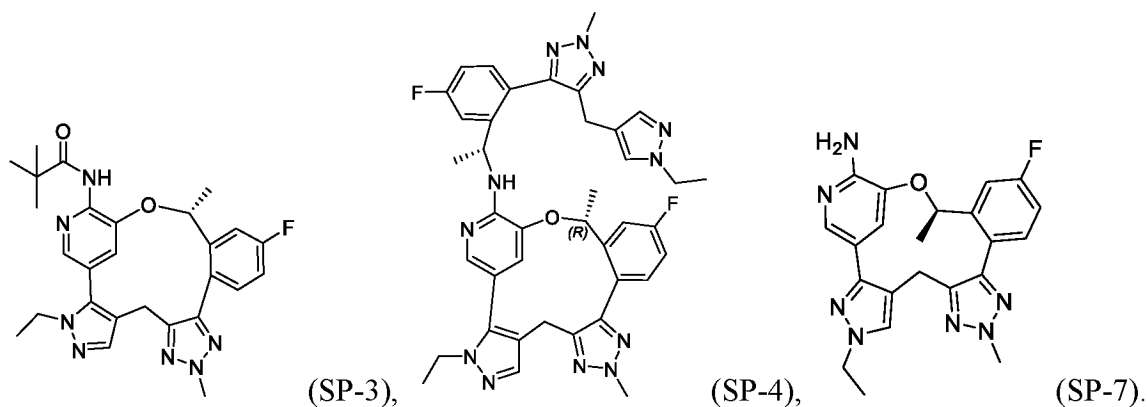
[00273] В некоторых вариантах осуществления стадия 1.0 происходит при времени

реакции от около 16 часов до около 30 часов. В одном варианте осуществления время реакции составляет от около 22 часов до около 24 часов.

[00274] В одном варианте осуществления стадия 1.0 происходит в присутствии основания пивалата калия и предшественника катализатора, содержащего $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и cataCXium A. В одном варианте осуществления молярные соотношения соединения по формуле (I) и пивалата калия, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и cataCXium A составляют 1:3, 1:0,04 и 1:0,08 соответственно. В одном варианте осуществления стадия 1.0 происходит в растворителе трет-амилового спирта и объеме растворителя 20 об. при температуре реакции около 102°C . В одном варианте осуществления молярные соотношения соединения по формуле (I) и пивалата калия, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и cataCXium A составляют 1:3, 1:0,02 и 1:0,04 соответственно. В одном варианте осуществления стадия 1.0 происходит в растворителе трет-амилового спирта и объеме растворителя 8 об. при температуре реакции около 105°C . В одном варианте осуществления растворитель барботируют диазотом на стадии 1.0.

[00275] В некоторых вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает более чем 90%, более чем 95%, более чем 96%, более чем 97%, более чем 98% или более чем 99% превращение в течение около 22-24 часов, как определено с помощью ВЭЖХ и/или ЯМР. В некоторых вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает менее около 10%, менее около 5%, менее около 4%, менее около 3%, менее около 2% или менее около 1% примесей, отличных от соединения по формуле (I). Примеси, полученные на стадии 1.0, могут включать, помимо прочего, исходный материал, дебромированные соединения по формуле (SP-1), димер формулы (SP-2), трет-бутилкарбонилированные соединения по формуле (SP-3), региоизомер формулы (SP-7) и/или соединение по формуле (V), описанное в данном документе ниже.





[00276] В одном варианте осуществления общее количество примесей, предусмотренное на стадии 1.0, составляет менее около 10 масс.%, менее около 5 масс.%, менее около 4 масс.%, менее около 3 масс.%, менее около 2 масс.%, менее около 1 масс.%, менее около 0,5 масс.%, менее около 0,1 масс.% или менее около 0,05 масс.%.

[00277] В некоторых вариантах осуществления стадия 1.0 дополнительно включает очистку соединения по формуле (I). В определенных вариантах осуществления соединение по формуле (I), полученное на стадии 1.0, очищают восстановлением палладия, осаждением из растворителя антирастворителем и/или (ре)кристаллизацией.

[00278] В одном варианте осуществления восстановление палладия включает обработку любым акцептором палладия, известным в данной области техники. В одном варианте осуществления акцептор палладия представляет собой акцептор тиопропилового диоксида кремния. В одном варианте осуществления восстановление палладия происходит при температуре выше комнатной, *например*, от около 40°C до около 80°C, *например*, около 60°C. В одном варианте осуществления восстановление палладия включает обработку акцептором палладия в течение периода более чем 1 час, более чем 4 часа, более чем 10 часов, более чем 14 часов, более чем 16 часов или около 18 часов. В одном варианте осуществления восстановление палладия включает более одной обработки акцептором палладия, например, две обработки акцептором палладия.

[00279] В другом варианте осуществления восстановления палладия включает очистку соединения по формуле (I) путем обработки функционализированным диоксидом кремния. В одном варианте осуществления для удаления палладия из реакционной смеси используют тиол-функционализированный силикагель. В некоторых вариантах осуществления это проводят при комнатной температуре. В других вариантах осуществления он выполняется при повышенных температурах (60-100°C). В некоторых вариантах осуществления загрузка акцептора составляет до 60 масс.% от массы продукта. В других вариантах осуществления оно составляет 0-30 масс.% по отношению к массе продукта. В некоторых вариантах осуществления восстановления палладия включает

очистку соединения по формуле (I) хроматографией на силикагеле. В еще одном варианте осуществления восстановление палладия включает промывание органического раствора соединения по формуле (I) водным L-цистеином. В некоторых вариантах осуществления водный L-цистеин представляет собой 5%-ный водный раствор L-цистеина. В некоторых вариантах осуществления промывку проводят при повышенных температурах (т.е. при температуре выше комнатной), например, при температуре от около 35 до около 50°C, или от около 40 до около 45°C. В одном варианте осуществления восстановление палладия включает очистку соединения по формуле (I) хроматографией на силикагеле и промывание органического раствора соединения по формуле (I) водным L-цистеином.

[00280] В одном варианте осуществления соединение по формуле (I) осаждают из высококипящего органического растворителя. В одном варианте осуществления соединение по формуле (I) осаждают из анизола. В одном варианте осуществления соединение по формуле (I) осаждают из растворителя добавлением неполярного органического антирастворителя. В одном варианте осуществления неполярный органический антирастворитель представляет собой углеводородный растворитель. В одном варианте осуществления антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:2 до около 1:6. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:4 до около 1:6. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:5. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:5,5.

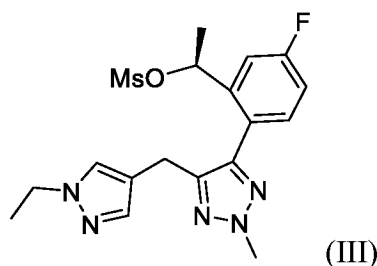
[00281] В одном варианте осуществления соединение по формуле (I) получают из растворителя добавлением неполярного органического антирастворителя. В одном варианте осуществления кристаллизация или перекристаллизация соединения по формуле (I) обеспечивает форму 1 соединения 1. В одном варианте осуществления соединение по формуле (I) кристаллизуют или перекристаллизовывают из 2-МетНФ, изопропилацетата, ацетона, анизола, этанола, этилацетата, изопропилацетата, метилэтилкетона или их смеси, необязательно, путем добавления антирастворителя. В одном варианте осуществления антирастворителем является вода. В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой неполярный органический растворитель. В одном варианте осуществления неполярный органический растворитель представляет собой углеводородный растворитель. В одном варианте осуществления антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления растворителем является этилацетат, а антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления конечное

соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:2 до около 1:6. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:3 до около 1:5. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:4. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют к растворителю при температуре выше комнатной. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют при температуре от около 30°C до около 60°C. В одном варианте осуществления температура составляет около 50°C.

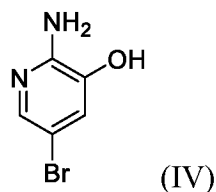
[00282] В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I) в по существу чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I) в по существу химически чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 97% масс./масс. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 98% масс./масс. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 99% масс./масс. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее химическую и/или физическую чистоту около 99,71% масс./масс. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее химическую и/или физическую чистоту около 99,9% масс./масс. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее энантиомерную чистоту по меньшей мере около 98% (например, 99% или 99,5%). В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее энантиомерную чистоту по меньшей мере около 99,5%. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее энантиомерную чистоту около 99,9%. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), имеющее энантиомерную чистоту около 100%. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I), практически не содержащее примесей. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает композицию, содержащую соединение 1 с остаточным содержанием палладия менее около 200 ppm, менее около 100 ppm, менее около 50 ppm, менее около 40 ppm, менее около 30 ppm, менее около 20 ppm или менее около 10 ppm. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле

(I) в по существу энантимерно чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I) в по существу физически чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 1.0 обеспечивает соединение по формуле (I) в твердой форме, имеющей желаемую морфологию (например, конкретную кристаллическую форму, такую как форма 1 соединения 1) или выгодные реологические свойства.

[00283] В определенных вариантах осуществления также в данном документе предусмотрен способ получения соединения по формуле (II), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий: (стадия 2.0) введение в реакцию соединения по формуле (III):



или стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с соединением по формуле (IV):



или его стереоизомером, или смесью его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой солью.

[00284] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и соединения по формуле (IV) на стадии 2.0 составляет от около 1:1 до около 1:1,5. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и соединения по формуле (IV) на стадии 2.0 составляет около 1.2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и соединения по формуле (IV) на стадии 2.0 составляет около 1.1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и соединения по формуле (IV) на стадии 2.0 составляет около 1.14.

[00285] В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит в присутствии основания щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид, карбонат, гидрокарбонат, фосфат, гидрофосфат или

дигидрофосфат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой LiOH, Li₂CO₃, NaOH, KOH, tBuOK, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄ или KH₂PO₄. В одном варианте осуществления основание представляет собой натрия карбонат (Na₂CO₃). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой цезия карбонат (Cs₂CO₃). В одном варианте осуществления основание представляет собой калия фосфат (K₃PO₄). В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит в присутствии азотсодержащего основания. В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (TMG), триазабициклодецена (TBD) или бис(триметилсилил)амида калия (KHMDS).

[00286] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и основания на стадии 2.0 составляет от около 1:1 до около 1:5. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и основания на стадии 2.0 составляет от около 1:1 до около 1:3. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и основания на стадии 2.0 составляет около 1:1. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и основания на стадии 2.0 составляет около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и основания на стадии 2.0 составляет около 1:2,2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и основания на стадии 2.0 составляет около 1:4,1.

[00287] Стадия 2.0 может происходить в растворителе, подходящем для реакции. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой органический растворитель или смесь органических растворителей. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой полярный органический растворитель. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой DMF, ДХМ, IPAc, этилацетат, трет-амиловый спирт, 1,4-диоксан, DMA, NMP, ACN или ДМСО. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в растворителе N-метил-2-пирролидоне (NMP). В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в растворителе диметилацетамида (DMA). В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в растворителе диметилформамида (DMF).

[00288] В некоторых вариантах осуществления объем растворителя на стадии 2.0 составляет от около 4 об. до около 20 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 2.0 составляет около 16 об. В некоторых вариантах осуществления объем растворителя на стадии 2.0 составляет от около 4 об. до около 15 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 2.0 составляет 15 об. В одном

варианте осуществления объем растворителя на стадии 2.0 составляет около 13 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 2.0 составляет около 8 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 2.0 составляет около 6 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 2.0 составляет около 5,6 об.

[00289] В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит в инертной атмосфере (*m.e.* в условиях, исключаяющих или существенно снижающих присутствие кислорода в воздухе). В одном варианте осуществления растворитель барботируют инертным газом (например, диазотом или аргоном) на стадии 2.0.

[00290] В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит при температуре реакции от около 20°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит при температуре реакции от около 35°C до около 45°C. В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит при температуре реакции от около 20°C до около 30°C. В одном варианте осуществления температура реакции составляет около 20°C. В одном варианте осуществления температура реакции составляет около 25°C. В одном варианте осуществления стадию 2.0 проводят при комнатной температуре. В одном варианте осуществления стадию 2.0 проводят при температуре, которая минимизирует разложение соединения по формуле (III).

[00291] В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит при времени реакции от около 10 часов до около 30 часов. В одном варианте осуществления время реакции составляет около 22 часов.

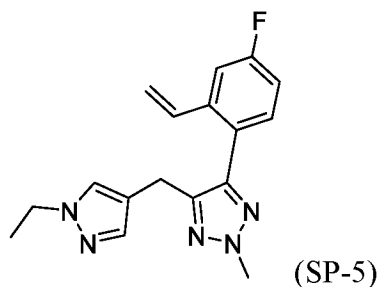
[00292] В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и соединения по формуле (IV) на стадии 2.0 составляет около 1:1. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в присутствии цезия карбоната (Cs_2CO_3) и молярное соотношение соединения по формуле (III) и Cs_2CO_3 на стадии 2.0 составляет около 1:2,2. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в растворителе DMA. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в растворителе NMP. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в растворителе N-метил-2-пирролидона (NMP) и объеме растворителя 6 об. при комнатной температуре. В одном варианте осуществления растворитель барботируют азотом на стадии 2.0.

[00293] В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и соединения по формуле (IV) на стадии 2.0 составляет около 1:1. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в присутствии калия фосфат (K_3PO_4) и молярное соотношение соединения по формуле (III) и K_3PO_4 на стадии 2.0 составляет около 1:4,1. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в растворителе диметилформамида (DMA) и объеме растворителя 16 об. при около 35°C до около 45°C. В

одном варианте осуществления растворитель барботируют диазотом на стадии 2.0.

[00294] В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (III) и соединения по формуле (IV) на стадии 2.0 составляет около 1:14. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в присутствии цезия карбоната (Cs_2CO_3) и молярное соотношение соединения по формуле (III) и Cs_2CO_3 на стадии 2.0 составляет около 1:2,2. В одном варианте осуществления стадия 2.0 происходит в растворителе N-метил-2-пирролидона (NMP) и объеме растворителя 5,6 об. при около 20°C до около 30°C . В одном варианте осуществления растворитель барботируют диазотом на стадии 2.0.

[00295] В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 обеспечивает более чем 90%, более чем 95%, более чем 96%, более чем 97%, более чем 98% или более чем 99% превращение в течение около 22-24 часов, как определено с помощью ВЭЖХ и/или ЯМР. В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 обеспечивает менее около 10%, менее около 5%, менее около 4%, менее около 3%, менее около 2% или менее около 1% примесей, отличных от соединения по формуле (II). Примеси, представленные на стадии 2.0, могут включать, но не ограничиваются ими, исходный материал, продукт элиминирования формулы (SP-5) и/или соединение по формуле (V), описанное в данном документе ниже.



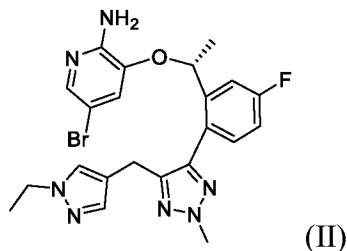
[00296] В одном варианте осуществления общее количество примесей, предусмотренное на стадии 2.0, составляет менее около 10%, менее около 5 масс.%, менее около 4 масс.%, менее около 3 масс.%, менее около 2 масс.% или менее около 1 масс.%.

[00297] В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 дополнительно включает очистку соединения по формуле (II). В определенных вариантах осуществления соединение по формуле (II), полученное на стадии 2.0, очищают осаждением из растворителя антирастворителем и/или (ре)кристаллизацией.

[00298] В одном варианте осуществления соединение по формуле (II) осаждают из органического растворителя. В одном варианте осуществления соединение по формуле (II) осаждают из NMP. В одном варианте осуществления соединение по формуле (II) осаждают из растворителя добавлением антирастворителя. В одном варианте осуществления антирастворителем является вода. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:1 до около 1:4. В

одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:1,5. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:2. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:3.

[00299] В одном варианте осуществления соединение по формуле (II)

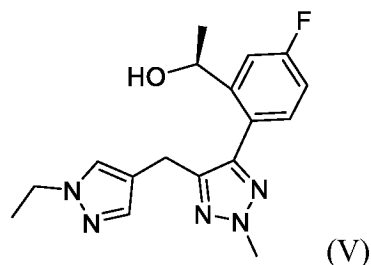


кристаллизуют или перекристаллизовывают из органического растворителя или смеси органических растворителей. В одном варианте осуществления соединение по формуле (II) кристаллизуют или перекристаллизовывают из 2-МеТНФ, изопропилацетата, ацетона, анизол, толуол, трет-бутанола, ацетонитрила, этанола, этилацетата, изопропилацетата, метилэтилкетона или их смеси, необязательно путем добавления антирастворителя. В одном варианте осуществления антирастворителем является вода. В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой неполярный органический растворитель. В одном варианте осуществления неполярный органический растворитель представляет собой углеводородный растворитель. В одном варианте осуществления антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой метилциклогексан. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этилацетат, толуол, анизол, трет-бутанол, ацетонитрил, изопропилацетат или EtOH, и антирастворитель представляет собой воду, гептан или метилциклогексан. В одном варианте осуществления растворителем является этилацетат, а антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой толуол и антирастворитель представляет собой гептан. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь этилацетата и толуола, и антирастворитель представляет собой гептан. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:2 до около 1:6. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:3 до около 1:5. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:3. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:4. В одном варианте осуществления конечное

объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:5. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют в растворитель при температуре выше комнатной температуры. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют при температуре от около 30°C до около 60°C. В одном варианте осуществления температура составляет около 40°C.

[00300] В определенных вариантах осуществления стадия 2.0 обеспечивает соединение по формуле (II) в по существу чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 2.0 обеспечивает соединение по формуле (II) в по существу химически чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 2.0 обеспечивает соединение по формуле (II) в по существу энантимерно чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 2.0 обеспечивает соединение по формуле (II), практически не содержащее примесей, и легкое масштабирование. В определенных вариантах осуществления стадия 2.0 уменьшает, исключает или минимизирует количество примесей, переносимых на стадию 1.0.

[00301] В определенных вариантах осуществления также в данном документе предусмотрен способ получения соединения по формуле (III), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:
(стадия 3.0) введение в реакцию соединения по формуле (V):



или стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с мезилирующим реагентом.

[00302] В некоторых вариантах осуществления мезилирующий реагент на стадии 3.0 представляет собой мезилхлорид (MsCl) или метансульфоновый ангидрид (Ms₂O). В одном варианте осуществления мезилирующий реагент представляет собой метансульфоновый ангидрид (Ms₂O).

[00303] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (V) и мезилирующего реагента на стадии 3.0 составляет от около 1:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (V) и мезилирующего реагента составляет 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (V) и мезилирующего реагента составляет около

1:1,2.

[00304] В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 происходит в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 происходит в присутствии азотсодержащего основания. В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 происходит в присутствии NH_4OH , триэтиламина, диизопропилэтиламина (DIEA или DIPEA), пиридина, лутидина, 4-диметиламинопиридина, имидазола или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). В одном варианте осуществления основание представляет собой триэтиламин (TEA).

[00305] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (V) и основания на стадии 3.0 составляет от около 1:1 до около 1:4. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (V) к основанию составляет около 1:4. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (V) к основанию составляет около 1:1,3.

[00306] Стадия 3.0 может происходить в растворителе, подходящем для реакции. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой органический растворитель или смесь органических растворителей. В одном варианте осуществления стадия 3.0 происходит в растворителе дихлорметане (ДХМ). В одном варианте осуществления стадия 3.0 происходит в растворителе 2-метил-ТНФ.

[00307] В некоторых вариантах осуществления объем растворителя на стадии 3.0 составляет от около 4 об. до около 20 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 3.0 составляет около 20 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 3.0 составляет около 15 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 3.0 составляет около 10 об.

[00308] В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 происходит при температуре реакции менее 5°C . В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 происходит при температуре реакции от около 0°C до около 5°C . В одном варианте осуществления температура реакции составляет около 0°C . В одном варианте осуществления температура реакции составляет около 5°C .

[00309] В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 происходит при времени реакции от около 10 минут до около 2 часов. В одном варианте осуществления время реакции составляет около 30 минут.

[00310] В одном варианте осуществления мезилирующий реагент на стадии 3.0 представляет собой метансульфоновый ангидрид (Ms_2O) и основание представляет собой триэтиламин. В одном варианте осуществления молярные соотношения соединения по формуле (V) и мезилирующего реагента и основания представляют собой 1,2 и 1,3

соответственно. В одном варианте осуществления стадия 3.0 происходит в растворителе ДХМ и объеме растворителя 10 об. при 0°C до комнатной температуры. В одном варианте осуществления стадия 3.0 происходит в растворителе ДХМ и объеме растворителя 10 об. при комнатной температуре. В одном варианте осуществления стадия 3.0 происходит в растворителе 2-метил-ТНФ и объеме растворителя 10 об. при комнатной температуре. В одном варианте осуществления соединение по формуле (V) очищают водной экстракцией и/или осаждением из этилацетата с добавлением гептана. В одном варианте осуществления соединения по формуле (V) очищают водной экстракцией и/или осаждением из ДХМ с добавлением гептана.

[00311] В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 обеспечивает более чем 90%, более чем 95%, более чем 96%, более чем 97%, более чем 98% или более чем 99% превращение в течение около 1 часа, как определено с помощью ВЭЖХ и/или ЯМР. В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 обеспечивает менее около 10%, менее около 5%, менее около 4%, менее около 3%, менее около 2% или менее около 1% примесей, отличных от соединения по формуле (III). Примеси, полученные на стадии 3.0, могут включать, но не ограничиваются ими, исходные материалы. В некоторых вариантах осуществления примерами примесей, наблюдаемых на этой стадии, являются примеси для удаления (SP-3) и исходный материал. В одном варианте осуществления общее количество примесей, предусмотренных на стадии 3.0, составляет менее около 10%, менее около 5%, менее около 4%, менее около 3%, менее около 2% или менее около 1%.

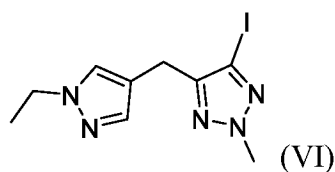
[00312] В некоторых вариантах осуществления стадия 3.0 дополнительно включает очистку соединения по формуле (III). В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (III), полученное на стадии 3.0, очищают водной экстракцией и/или осаждением из растворителя антирастворителем. В одном варианте осуществления соединения по формуле (III) очищают водной экстракцией разбавленным бикарбонатом натрия. В одном варианте осуществления экстракция бикарбонатом натрия поддерживает pH реакционной смеси при около pH 7 или выше. В одном варианте осуществления экстракция бикарбонатом натрия гасит постоянный метансульфоновый ангидрид.

[00313] В одном варианте осуществления соединения по формуле (III) осаждают из органического растворителя. В одном варианте осуществления соединения по формуле (III) осаждают из этилацетата. В одном варианте осуществления соединения по формуле (III) осаждают из ДХМ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (III) осаждают из растворителя добавлением антирастворителя. В одном варианте осуществления антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:1

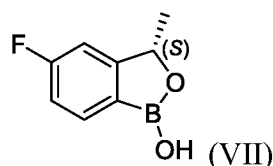
до около 1:4. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:3.

[00314] В определенных вариантах осуществления стадия 3.0 обеспечивает соединение по формуле (III) в по существу чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 3.0 обеспечивает соединение по формуле (III) в по существу химически чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 3.0 обеспечивает соединение по формуле (III), практически не содержащее примесей. В определенных вариантах осуществления стадия 3.0 обеспечивает соединение по формуле (III) в по существу энантимерно чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 3.0 обеспечивает соединение по формуле (III) в твердой форме, имеющей желаемую морфологию или выгодные реологические свойства.

[00315] В определенных вариантах осуществления также в данном документе предусмотрен способ получения соединения по формуле (V), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:
(стадия 4.0) введение в реакцию соединения по формуле (VI):



или стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с соединением по формуле (VII):



или его стереоизомером, или смесью его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой солью.

[00316] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и соединения по формуле (VII) на стадии 4.0 составляет от около 1:1 до около 1:1,2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и соединения по формуле (VII) на стадии 4.0 составляет около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и соединения по формуле (VII) на стадии 4.0 составляет около 1:1,05. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и соединения по формуле (VII) на стадии 4.0 составляет около 1:1,02.

[00317] В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 происходит в присутствии

катализатора. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой палладиевый катализатор. В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ или $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$.

[00318] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и катализатора на стадии 4.0 составляет от около 1:0,001 (*m.e.* 0,1 мол.%) до около 1:0,04 (*m.e.* 4 мол.%). В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и катализатора на стадии 4.0 составляет около 1:0,001, около 1:0,002, около 1:0,003, около 1:0,004, около 1:0,005, около 1:0,006, около 1:0,007, около 1:0,008, около 1:0,009 или около 1:0,01. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и катализатора на стадии 4.0 составляет около 1:0,04 (*m.e.* 4 мол.%). В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и катализатора на стадии 4.0 составляет около 1:0,005 (*m.e.* 0,5 мол.%). В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и катализатора на стадии 4.0 составляет около 1:0,002 (*m.e.* 0,2 мол.%). В одном варианте осуществления загрузку катализатора менее около 4 мол.%, менее около 1 мол.% или около 0,5 мол.% применяют на стадии 4.0.

[00319] В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 происходит в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления стадия 2.0 происходит в присутствии основания щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид, карбонат, гидрокарбонат, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой LiOH , NaOH , KOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 , NaH_2PO_4 или KH_2PO_4 . В одном варианте осуществления основание представляет собой калия карбонат (K_2CO_3). В одном варианте осуществления основание представляет собой калия фосфат (K_3PO_4). В одном варианте осуществления основание представляет собой калия фосфаттригидрат ($\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$).

[00320] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и основания на стадии 4.0 составляет от около 1:2 до около 1:4. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и основания на стадии 4.0 составляет около 1:3. В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и основания на стадии 4.0 составляет около 1:3,05.

[00321] Стадия 4.0 может происходить в растворителе, подходящем для реакции. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой CPME, MeTHF, DME, DMAc, IPA, MeOH, DMF, DMA, NMP, ACN, ДМСО, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран или воду или их смесь. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь органического растворителя и воды. В одном варианте осуществления стадия 4.0 происходит в смеси 1,4-диоксана и воды. В одном варианте осуществления стадия 4.0 происходит в смеси тетрагидрофурана и воды. В одном варианте осуществления стадия 4.0 происходит в смеси диметилформамида (DMF) и воды. В одном варианте осуществления стадия 4.0 происходит в смеси толуола и воды. В одном варианте осуществления смесь органического растворителя и воды имеет соотношение органического растворителя и воды от около 10:1 до около 3:1. В одном варианте осуществления соотношение органического растворителя и воды составляет около 10:1. В одном варианте осуществления соотношение органического растворителя и воды составляет около 5:1. В одном варианте осуществления смесь органического растворителя и воды имеет соотношение органического растворителя и воды от около 1:2 до около 1:5. В одном варианте осуществления соотношение органического растворителя и воды составляет около 1:4.

[00322] В некоторых вариантах осуществления объем растворителя на стадии 4.0 составляет от около 2 об. до около 15 об. В некоторых вариантах осуществления объем растворителя на стадии 4.0 составляет от около 4 об. до около 15 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 4.0 составляет около 11 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 4.0 составляет около 6 об. В одном варианте осуществления объем растворителя на стадии 4.0 составляет около 2,5 об.

[00323] В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 происходит при температуре реакции от около 40°C до около 90°C. В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 происходит при температуре реакции от около 40°C до около 70°C. В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 происходит при температуре реакции от около 60°C до около 70°C. В одном варианте осуществления температура реакции составляет около 65°C. В одном варианте осуществления температура реакции составляет около 50°C.

[00324] В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 происходит при времени реакции от около 1 часа до около 4 часов. В одном варианте осуществления время реакции составляет от около 2 до около 3 часов. В одном варианте осуществления чистота соединения по формуле (V), предусмотренного на стадии 4.0, уменьшается с увеличением времени реакции.

[00325] В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и соединения по формуле (VII) на стадии 4.0 составляет около 1:1,2. В одном

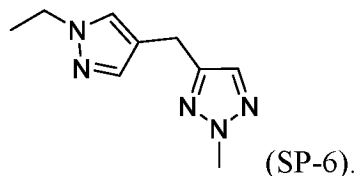
варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и загрузка катализатора составляет 4 мол.%. В одном варианте осуществления основание представляет собой калия карбонат (K_2CO_3) и молярное соотношение соединения по формуле (VI) и калия карбоната на стадии 4.0 составляет около 1:3. В одном варианте осуществления растворитель на стадии 4.0 составляет смесь около 10:1 ТГФ и воды. В одном варианте осуществления стадия 4.0 происходит при температуре реакции от около 60 до около 65°C.

[00326] В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и соединения по формуле (VII) на стадии 4.0 составляет около 1:1,05. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ и загрузка катализатора составляет 0,05 мол.%. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ и загрузка катализатора составляет 0,5 мол.%. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ и загрузка катализатора составляет 0,4 мол.%. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ и загрузка катализатора составляет 0,3 мол.%. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ и загрузка катализатора составляет 0,2 мол.%. В одном варианте осуществления основание представляет собой калия карбонат (K_2CO_3) и молярное соотношение соединения по формуле (VI) и калия карбоната на стадии 4.0 составляет около 1:3. В одном варианте осуществления растворитель на стадии 4.0 составляет смесь около 5:1 диметилформамида и воды. В одном варианте осуществления стадия 4.0 происходит при температуре реакции около 65°C и времени реакции от около 2 до около 3 часов.

[00327] В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения по формуле (VI) и соединения по формуле (VII) на стадии 4.0 составляет около 1:1,02. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ и загрузка катализатора составляет 0,2 мол.%. В одном варианте осуществления основание представляет собой калия фосфаттригидрат ($\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) и молярное соотношение соединения по формуле (VI) и калия фосфаттригидрата на стадии 4.0 составляет около 1:3,05. В одном варианте осуществления растворитель на стадии 4.0 составляет смесь около 1:4 толуола и воды. В одном варианте осуществления стадия 4.0 происходит при температуре реакции около 50°C.

[00328] В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 обеспечивает более чем 90%, более чем 95%, более чем 96%, более чем 97%, более чем 98% или более чем 99% превращение в течение около 2-3 часов, как определено с помощью ВЭЖХ и/или ЯМР. В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 обеспечивает менее около 10%, менее

около 5%, менее около 4%, менее около 3%, менее около 2% или менее около 1% примесей, отличных от соединения по формуле (V). Примеси, полученные на стадии 4.0, могут включать, но не ограничиваются ими, исходные материалы и соединение по формуле (SP-6):



[00329] В одном варианте осуществления общее количество примесей, предусмотренных на стадии 3.0, составляет менее около 10%, менее около 5%, менее около 4%, менее около 3%, менее около 2% или менее около 1%.

[00330] В некоторых вариантах осуществления стадия 4.0 дополнительно включает очистку соединения по формуле (V). В определенных вариантах осуществления соединение по формуле (V), полученное на стадии 4.0, очищают водной экстракцией, восстановлением палладия и/или осаждением из растворителя антирастворителем.

[00331] В одном варианте осуществления водная экстракция включает экстракцию водой композиции, содержащей соединение по формуле (V), растворенное в органическом растворителе. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой этилацетат. В одном варианте осуществления водная экстракция включает экстракцию водой композиции, содержащей соединение по формуле (V), растворенное в органическом растворителе, водным раствором хлорида лития. В одном варианте осуществления водный раствор хлорида лития представляет собой 5%-ный водный раствор хлорида лития. В одном варианте осуществления водный раствор хлорида лития представляет собой 15%-ный водный раствор хлорида лития. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой этилацетат, DMF, МТВЕ, 2-МетНФ или СРМЕ или их смесь. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой смесь МТВЕ и DMF. В одном варианте осуществления органическим растворителем является МТВЕ. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой смесь МТВЕ и изопропилового эфира.

[00332] В одном варианте осуществления восстановление палладия включает обработку любым акцептором палладия, известным в данной области техники. В одном варианте осуществления акцептор палладия представляет собой акцептор тиопропилового диоксида кремния. В одном варианте осуществления восстановление палладия происходит при температуре выше комнатной, *например*, от около 40°C до около 80°C, *например*, около 65°C. В одном варианте осуществления восстановление палладия включает обработку

акцептором палладия в течение периода от около 1 часа до около 18 часов. В определенных вариантах осуществления восстановление палладия включает обработку акцептором палладия в течение периода около 1 часа, около 3 часов, более чем около 3 часов, более чем 10 часов, более чем 14 часов, более чем 16 часов или около 18 часов.

[00333] В другом варианте осуществления восстановления палладия включает очистку соединения по формуле (V) хроматографией на силикагеле. В еще одном варианте осуществления восстановления палладия включает промывание органического раствора соединения по формуле (V) водным L-цистеином. В некоторых вариантах осуществления водный L-цистеин представляет собой 5%-ный водный раствор L-цистеина. В некоторых вариантах осуществления промывку проводят при повышенных температурах, (т.е. при температуре выше комнатной), например, при температуре около 35-50°C или 40-45°C. В одном варианте осуществления восстановления палладия включает очистку соединения по формуле (V) хроматографией на силикагеле и промывание органического раствора соединения по формуле (V) водным L-цистеином.

[00334] В еще одном варианте осуществления восстановления палладия включает обработку раствора соединения по формуле (V) активированным углем (например, через фильтр CUNO).

[00335] В одном варианте осуществления соединения по формуле (V) осаждают из органического растворителя. В одном варианте осуществления соединения по формуле (V) осаждают из МТВЕ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (V) осаждают из смеси МТВЕ и изопропилового эфира. В одном варианте осуществления соединения по формуле (V) осаждают из растворителя добавлением антирастворителя. В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой изопропиловый эфир. В одном варианте осуществления антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:1 до около 1:4. В одном варианте осуществления конечное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:3. В одном варианте осуществления антирастворитель добавляют к растворителю при температуре ниже 0°C. В одном варианте осуществления соединения по формуле (V) кристаллизуют или перекристаллизовывают из органического растворителя или смеси органических растворителей. В одном варианте осуществления соединения по формуле (II) кристаллизуют или перекристаллизовывают из этилацетата, СРМЕ, МТВЕ, толуола или их смеси, необязательно путем добавления антирастворителя. В одном варианте осуществления антирастворителем является вода. В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой неполярный органический растворитель. В одном

варианте осуществления неполярный органический растворитель представляет собой углеводородный растворитель. В одном варианте осуществления антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления растворителем является этилацетат, а антирастворителем является гептан. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой толуол и антирастворитель представляет собой гептан. В одном варианте осуществления конечное объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет от около 1:2 до около 1:6.

[00336] В определенных вариантах осуществления стадия 4.0 обеспечивает соединение по формуле (V) в по существу чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 4.0 обеспечивает соединение по формуле (V) в по существу химически чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 4.0 обеспечивает соединение по формуле (V), практически не содержащее примесей. В определенных вариантах осуществления стадия 4.0 обеспечивает соединение по формуле (V) в по существу энантимерно чистой форме. В определенных вариантах осуществления стадия 4.0 обеспечивает соединение по формуле (V) в твердой форме, имеющей желаемую морфологию или выгодные реологические свойства.

[00337] В определенных вариантах осуществления также в данном документе предусмотрен способ получения соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(стадия 1.0) циклизацию соединения по формуле (II) или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения по формуле (I), или его энантиомера, смеси его энантиомеров, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли; где соединение по формуле (II) получают способом, включающим:

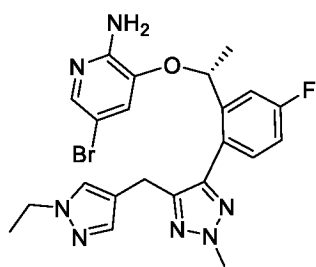
(стадия 2.0) введение в реакцию соединения по формуле (III) или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с соединением по формуле (IV) или его фармацевтически приемлемой солью; где соединение формулы (III) получают способом, включающим:

(стадия 3.0) введение в реакцию соединения по формуле (V) или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с мезилирующим агентом; где соединение по формуле (V) получают способом, включающим:

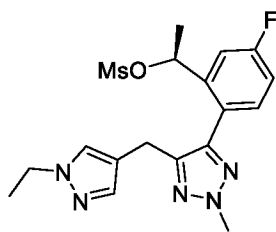
(стадия 4.0) введение в реакцию соединения по формуле (VI) или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, с получением соединения по формуле (VII), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00338] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в настоящем документе, дополнительно включают стадию получения соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли в твердой форме. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму. В одном варианте осуществления также в данном документе предусмотрена кристаллическая форма соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, полученного с помощью способа.

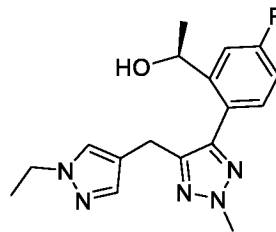
[00339] В одном варианте осуществления также в данном документе предусмотрено соединение по формуле (II), (III), (V) или (VI):



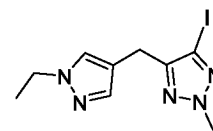
(II),



(III),



(V) или

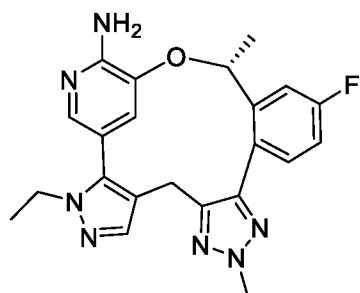


(VI),

или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемая соль.

5.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00340] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по формуле (I):



(I)

или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, и разбавитель, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество.

[00341] В одном варианте осуществления соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической композиции является свободным основанием соединения 1. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 является аморфным. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 является одной из твердых форм свободного основания соединения 1, предусмотренного в данном документе. В одном

варианте осуществления свободное основание соединения 1 представляет собой форму 1 свободного основания соединения 1.

[00342] В одном варианте осуществления соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, в фармацевтической композиции представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой хлоридную, фосфатную, безилатную, мезилатную, цитратную или малеатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой безилатную соль соединения 1, предусмотренного в данном документе. В одном варианте осуществления соль представляет собой фосфатную соль соединения 1, предусмотренного в данном документе. В одном варианте осуществления соль является аморфной. В одном варианте осуществления соль является одной из кристаллических форм соли соединения 1, предусмотренного в данном документе.

[00343] Как используется в данном документе и если не указано иное, общая масса фармацевтической композиции (или масс./масс. в расчете на общую массу фармацевтической композиции) не включает покрытие фармацевтической композиции (например, покрытие *Oprady II* фармацевтической композиции для таблеток, представленной в данном документе). В одном варианте осуществления количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 30% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 3% до около 20% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 5% до около 17% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 3% до около 7% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 4% до около 6% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 3, около 4, около 5, около 6 или около 7% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 15% до около 20% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 10% до около 17% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 15% до около 17% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 16% до около 18% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 16% до около 17% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 15, около 16, около 17, около 18, около 19 или около 20% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 17% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 16,7% масс./масс. В одном варианте

осуществления количество составляет около 16,67% масс./масс.

[00344] В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой маннит. В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой Pearlitol 100SD, Pearlitol 110 C, Pearlitol 160 C, Pearlitol 25 C, Pearlitol 300 DC, Pearlitol 400 DC, Pearlitol 500 DC, Pearlitol SW-F 200, Parteck M 100, Parteck M 200 или моногидрат лактозы. В одном варианте осуществления разбавитель может представлять собой сахарид, например, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, декстрозы, лактозы, фруктозы, маннита, производного целлюлозы, фосфата кальция, карбоната кальция и их смеси. В других вариантах осуществления разбавителем может быть маннит или микрокристаллическая целлюлоза (*например*, SMCC 90). В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой маннит Pearlitol 50C. В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой маннит Pearlitol 200SD.

[00345] В одном варианте осуществления количество разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 50% до около 95% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 60% до около 90% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 65% до около 87% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 62% до около 68% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 64% до около 66% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 62, около 63, около 64, около 65, около 66, около 67 или около 68% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 65% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 85% до около 90% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 86% до около 88% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 85, около 86, около 87, около 88, около 89 или около 90% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 87% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой маннит, крахмал, SMCC, лактозу, двухосновный фосфат кальция (DCP). В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой маннит. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой SMCC. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой смесь маннита и SMCC. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение маннита и SMCC находится в диапазоне около 1:5 до около 35:1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение маннита и SMCC находится в диапазоне около 1:1 до около 35:1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение маннита и SMCC находится в диапазоне около 3:1 до около 30:1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение

маннита и SMCC находится в диапазоне около 6:1 до около 1:1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение маннита и SMCC находится в диапазоне около 1:5 до около 1:1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение маннита и SMCC составляет около 5:1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение маннита и SMCC составляет около 5,3:1.

[00346] Силицированная микрокристаллическая целлюлоза (SMCC) является уникальной комбинацией микрокристаллической целлюлозы (MCC) и коллоидного диоксида кремния (CSD) в качестве высоко функционального и многофункционального вспомогательного вещества, SMCC уникальна тем, что придает как оптимальное уплотнение, так и превосходный поток композициям в качестве разбавителя. Она также обладает как хрупкими характеристиками разрушения, так и характеристиками пластической деформации, что приводит к хорошим связующим свойствам. Учитывая свойство связывания SMCC, ее можно использовать в качестве сухого связующего отдельно или вместе с другим связующим(-и), например, в процессе прямого прессования. В одном варианте осуществления связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу (HPC), силицированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) или их смесь. В одном варианте осуществления связующее представляет собой HPC. В одном варианте осуществления связующее представляет собой SMCC. В одном варианте осуществления связующее представляет собой смесь HPC и SMCC. В одном варианте осуществления массовое соотношение HPC и SMCC составляет от около 1:8 до около 1:14. В одном варианте осуществления массовое соотношение HPC и SMCC составляет около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:11, около 1:12, около 1:13 или около 1:14. В одном варианте осуществления массовое соотношение HPC и SMCC составляет около 1:11. В одном варианте осуществления количество HPC в фармацевтической композиции составляет около 1,1% масс./масс. В одном варианте осуществления количество SMCC в фармацевтической композиции составляет около 12,2% масс./масс. В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой карбоксиметилцеллюлозу, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахарозу и/или акацию или их смесь. В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой один или несколько полисахаридов и их производных, таких как крахмалы, целлюлоза или модифицированная целлюлоза, такая как MCC и простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC); альгинат натрия, желатин, поливинилпирролидон (PVP), метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), полиметакрилаты, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль (PEG) или их смесь.

[00347] В одном варианте осуществления количество связующего в

фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 20% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2% до около 16% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2% до около 14% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 4% до около 14% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2% до около 6% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2% до около 5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 3% до около 5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 2, около 3, около 4, около 5 или около 6% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 4% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 12% до около 16% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 13% до около 15% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 12, около 13, около 14, около 15 или около 16% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 14% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 13,3% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9 или около 2% масс./масс. В одном варианте осуществления количество связующего составляет около 1,1% масс./масс.

[00348] В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой гликолят крахмала натрия (SSG). В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой сшитую натрийкарбоксиметилцеллюлоза. В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой один или несколько из группы, состоящей из сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозы, крахмала, крахмалгликолята натрия, сшитого поливинилпирролидона, кросповидона и их смеси.

[00349] В одном варианте осуществления количество разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 8% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2% до около 5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2% до около 4% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2,9% до около 4% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 2, около 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4, около 2,5, около 2,6, около 2,7, около 2,8, около 2,9, около 3, около 3,1, около 3,2, около 3,3, около 3,4, около 3,5, около 3,6, около 3,7, около 3,8, около 3,9, около 4, около 4,1, около 4,2, около 4,3, около 4,4, около 4,5, около 4,6, около 4,7, около 4,8, около 4,9 или около 5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 2,9% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 3,9%

масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 4% масс./масс.

[00350] В одном варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. В другом варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой лаурилсульфат натрия. В одном варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой одну или несколько металлических солей жирных кислот, таких как стеарат магния и стериновая кислота, Carbowax (ПЭГ) 4000/6000, олеат натрия, стеротекс, бензоат натрия, тальк, ацетат натрия, воски, лаурилсульфат натрия, Stear-O-Wet, Mg-лаурилсульфат и бегенат глицерина (Compritol 888).

[00351] В одном варианте осуществления количество связывающего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 0,1% до около 3% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 0,8% до около 1,4% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 1% до около 1,2% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3 или около 1,4% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 1% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 1,1% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 1,2% масс./масс.

[00352] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую: соединение 1 в количестве от около 4,0% до около 5,5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; маннит в количестве от около 80% до около 88% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; силикатированная микрокристаллическая целлюлоза в количестве от около 3,0% до около 4,0% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гидроксипропилцеллюлоза в количестве от около 0,2% до около 0,4% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гликолят крахмала натрия в количестве от около 2,2% до около 3,5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; и стеарат магния в количестве от около 0,5% до около 1,5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки содержит: соединение 1 в количестве около 5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; маннит в количестве около 84% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; силикатированная микрокристаллическая целлюлоза в количестве около 3,5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гидроксипропилцеллюлоза в количестве около 0,3% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гликолят крахмала натрия в количестве около 2,8% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; и стеарат магния в количестве около 1,0% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 100 мг с около 5 мг твердой формы (например, формы 1) соединения 1.

[00353] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую: соединение 1 в количестве от около 15,0% до около 17,5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; маннит в количестве от около 60% до около 66% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; силикатированная микрокристаллическая целлюлоза в количестве от около 10% до около 13% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гидроксипропилцеллюлоза в количестве от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гликолят крахмала натрия в количестве от около 3,0% до около 4,5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; и стеарат магния в количестве от около 0,8 до около 1,5% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки содержит: соединение 1 в количестве около 16,67% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; маннит в количестве около 62% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; силикатированная микрокристаллическая целлюлоза в количестве около 11,7% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гидроксипропилцеллюлоза в количестве около 1,0% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гликолят крахмала натрия в количестве около 3,7% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; и стеарат магния в количестве около 1,1% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 150 мг. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 150 мг с около 25 мг твердой формы (например, формы 1) соединения 1.

[00354] В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки содержит: соединение 1 в количестве около 16,7% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; маннит в количестве около 65% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; силикатированная микрокристаллическая целлюлоза в количестве около 12,2% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гидроксипропилцеллюлоза в количестве около 1,1% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гликолят крахмала натрия в количестве около 3,9% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; и стеарат магния в количестве около 1,1% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки содержит: соединение 1 в количестве около 16,67% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; маннит в количестве около 64,97% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; силикатированная

микрористаллическая целлюлоза в количестве около 12,22% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гидроксипропилцеллюлоза в количестве около 1,11% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; гликолят крахмала натрия в количестве около 3,89% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции; и стеарат магния в количестве около 1,14% мас./мас. от общей массы фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 150 мг. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 150 мг с около 25 мг твердой формы (например, формы 1) соединения 1. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 300 мг. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 300 мг с около 50 мг твердой формы (например, формы 1) соединения 1. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 450 мг. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 450 мг с около 75 мг твердой формы (например, формы 1) соединения 1. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 600 мг. В одном варианте осуществления композиция в виде таблетки имеет общую массу около 600 мг с около 100 мг твердой формы (например, формы 1) соединения 1.

[00355] Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в виде единичной дозированной формы. В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку. В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку с дозировкой 5 мг (по массе свободного основания соединения 1). В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку с дозировкой 25 мг (по массе свободного основания соединения 1). Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения одной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от субъекта, которого лечат, конкретного способа введения.

[00356] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, включает (i) гранулярный состав, содержащий соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) экстрагранулярный разбавитель, (iii) экстрагранулярный разрыхлитель и (iv) экстрагранулярное смазывающее вещество.

[00357] В одном варианте осуществления количество гранулярного состава в фармацевтической композиции составляет от около 10% до около 65% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 13% до около 60% масс./масс. В

[00359] В одном варианте осуществления количество экстрагранулярного разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 4% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2% до около 3% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 2, около 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4, около 2,5, около 2,6, около 2,7, около 2,8, около 2,9 или около 3% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 2,5% масс./масс.

[00360] В одном варианте осуществления количество экстрагранулярного связывающего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 0,1% до около 2,5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 0,5% до около 1,5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4 или около 1,5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 1% масс./масс.

[00361] В одном варианте осуществления гранулярный состав, содержащий соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, связующее, внутригранулярный разбавитель, который не является обязательным, внутригранулярный разрыхлитель и внутригранулярное смазывающее вещество. В определенных вариантах осуществления гранулярный состав содержит твердую форму (например, форму 1) соединения 1.

[00362] В одном варианте осуществления количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в гранулярном составе составляет от около 20% до около 80% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 30% до около 70% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 30% до около 50% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 30% до около 40% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75 или около 80% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 30% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 40% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 50% масс./масс.

[00363] В одном варианте осуществления количество связующего в гранулярном составе составляет от около 15% до около 35% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 20% до около 30% масс./масс. В одном

варианте осуществления количество составляет около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29 или около 30% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 24% масс./масс.

[00364] В одном варианте осуществления количество внутригранулярного разрыхлителя в гранулярном составе составляет от около 1% до около 4% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 2% до около 3% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 2, около 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4, около 2,5, около 2,6, около 2,7, около 2,8, около 2,9 или около 3% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 2,5% масс./масс.

[00365] В одном варианте осуществления количество внутригранулярного смазывающего вещества в гранулярном составе составляет от около 0,1% до около 0,5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 0,1, около 0,15, около 0,2, около 0,25, около 0,3, около 0,35, около 0,4, около 0,45 или около 0,5% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 0,25% масс./масс.

[00366] В одном варианте осуществления количество внутригранулярного разбавителя в гранулярном составе составляет от около 0% до около 60% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 35% до около 50% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет от около 40% до около 45% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 35, около 36, около 37, около 38, около 39, около 40, около 41, около 42, около 43, около 44, около 45, около 46, около 47, около 48, около 49 или около 50% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 43% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 43,2% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 43,3% масс./масс. В одном варианте осуществления количество составляет около 43,25% масс./масс. В одном варианте осуществления количество внутригранулярного разбавителя в гранулярном составе является остатком гранулярного состава.

[00367] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит: (i) гранулярный состав в количестве от около 16% до около 17,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; (ii) маннит в количестве от около 79% до около 80,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; (iii) крахмалгликолят натрия в количестве около 2,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; и (iv) стеарат магния в количестве около 1% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; где гранулярный состав содержит: (i.a) соединение 1 в количестве от около 30% до около 30,5% масс./масс в гранулярном составе; (i.b) маннит в количестве от около

42,75% до около 43,25% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.c) силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 22% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.d) гидроксипропилцеллюлозу в количестве около 2% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.e) крахмалгликолят натрия в количестве около 2,5% масс./масс от общей массы гранулярного состава; и (i.f) стеарат магния в количестве около 0,25% масс./масс от общей массы гранулярного состава. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит: (i) гранулярный состав в количестве около 16,7% (в одном варианте осуществления около 16,67%) масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; (ii) маннит в количестве около 79,8% (в одном варианте осуществления около 79,83%) масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; (iii) крахмалгликолят натрия в количестве около 2,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; и (iv) стеарат магния в количестве около 1% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; где гранулярный состав содержит: (i.a) соединение 1 в количестве около 30% масс./масс в гранулярном составе; (i.b) маннит в количестве около 43,25% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.c) силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 22% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.d) гидроксипропилцеллюлозу в количестве около 2% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.e) крахмалгликолят натрия в количестве около 2,5% масс./масс от общей массы гранулярного состава; и (i.f) стеарат магния в количестве около 0,25% масс./масс от общей массы гранулярного состава. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет общую массу около 100 мг.

[00368] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит: (i) гранулярный состав в количестве от около 55% до около 56,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; (ii) маннит в количестве от около 40% до около 41,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; (iii) крахмалгликолят натрия в количестве около 2,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; и (iv) стеарат магния в количестве около 1% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; где гранулярный состав содержит: (i.a) соединение 1 в количестве от около 30% до около 30,5% масс./масс в гранулярном составе; (i.b) маннит в количестве от около 42,75% до около 43,25% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.c) силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 22% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.d) гидроксипропилцеллюлозу в количестве около 2% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.e) крахмалгликолят натрия в количестве около 2,5% масс./масс от общей массы гранулярного состава; и (i.f) стеарат магния в количестве около 0,25% масс./масс от общей массы гранулярного состава. В одном

варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит: (i) гранулярный состав в количестве около 55,6% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; (ii) маннит в количестве около 40,9% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; (iii) крахмалгликолят натрия в количестве около 2,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; и (iv) стеарат магния в количестве около 1% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; где гранулярный состав содержит: (i.a) соединение 1 в количестве около 30% масс./масс в гранулярном составе; (i.b) маннит в количестве около 43,25% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.c) силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 22% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.d) гидроксипропилцеллюлозу в количестве около 2% масс./масс от общей массы гранулярного состава; (i.e) крахмалгликолят натрия в количестве около 2,5% масс./масс от общей массы гранулярного состава; и (i.f) стеарат магния в количестве около 0,25% масс./масс от общей массы гранулярного состава. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет общую массу около 150 мг.

[00369] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, представляет собой пероральную лекарственную форму. В одном варианте осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку. В одном варианте осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку с немедленным высвобождением.

[00370] В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию получают способом, включающим смешивание гранулярного состава, содержащего соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, с одним или несколькими экстрагранулярными вспомогательными веществами. В одном варианте осуществления одно или несколько экстрагранулярных вспомогательных вещества включают экстрагранулярный разбавитель (*например*, маннит), экстрагранулярный разрыхлитель (*например*, крахмалгликолят натрия) и экстрагранулярное смазывающее вещество (*например*, стеарат магния). В одном варианте осуществления экстрагранулярное смазывающее вещество (*например*, стеарат магния) перемешивают после смешивания сначала с другими компонентами.

[00371] В одном варианте осуществления гранулярный состав получают путем подачи внутригранулярной смеси, содержащей соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, через валковый уплотнитель и необязательно конусную мельницу для получения гранулярного состава. В одном варианте осуществления внутригранулярную смесь получают способом, включающим смешивание соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его

стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими внутригранулярными вспомогательными веществами. В одном варианте осуществления одно или несколько внутригранулярных вспомогательных веществ включают внутригранулярный разбавитель (*например*, маннит), внутригранулярное связующее (*например*, смесь силикатированной микрокристаллической целлюлозы и гидроксипропилцеллюлозы), внутригранулярный разрыхлитель (*например*, крахмалгликолят натрия) и внутригранулярное смазывающее вещество (*например*, стеарат магния). В одном варианте осуществления внутригранулярное смазывающее вещество (*например*, стеарат магния) перемешивают после смешивания сначала с другими компонентами.

[00372] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, имеет размер частиц от около 10 мкм до около 500 мкм. В одном варианте осуществления размер частиц составляет от около 10 мкм до около 50 мкм. В одном варианте осуществления размер частиц составляет от около 25 мкм до около 35 мкм. В одном варианте осуществления размер частиц составляет от около 50 мкм до около 150 мкм. В одном варианте осуществления размер частиц составляет от около 120 мкм до около 140 мкм. В одном варианте осуществления размер частиц составляет от около 150 мкм до около 400 мкм. В одном варианте осуществления размер частиц составляет от около 320 мкм до около 360 мкм.

[00373] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, включает популяцию частиц, имеющих средний размер частиц от около 10 мкм до около 150 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D10) составляет от около 10 мкм до около 50 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D10) составляет от около 10 мкм до около 30 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D10) составляет от около 10 мкм до около 20 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D50) составляет от около 50 мкм до около 100 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D50) составляет от около 50 мкм до около 100 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D50) составляет от около 60 мкм до около 90 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D50) составляет от около 70 мкм до около 80 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D90) составляет от около 100 мкм до около 150 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D90) составляет от около 110 мкм до около 150 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D90) составляет от около 110

мкм до около 120 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D10) составляет около 10 мкм, около 11 мкм, около 12 мкм, около 13 мкм, около 14 мкм, около 15 мкм, около 16 мкм, около 17 мкм, около 18 мкм, около 19 мкм или около 20 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D50) составляет около 50 мкм, около 55 мкм, около 60 мкм, около 65 мкм, около 70 мкм, около 75 мкм, около 80 мкм, около 85 мкм, около 90 мкм, около 95 мкм или около 100 мкм. В одном варианте осуществления средний размер частиц (*например*, D90) составляет около 110 мкм, около 115 мкм, около 120 мкм, около 125 мкм, около 130 мкм, около 135 мкм, около 140 мкм, около 145 мкм или около 150 мкм.

[00374] В одном варианте осуществления частицы, имеющие размер частиц или совокупность частиц, имеющих средний размер частиц, получают измельчением твердой формы соединения 1 (*например*, формы 1). В одном варианте осуществления измельчение является мокрым измельчением. В одном варианте осуществления мокрое измельчение проводят в соответствии со средствами, описанными в данном документе или известными в данной области техники. В одном варианте осуществления измельчение является сухим измельчением. В одном варианте осуществления сухое измельчение проводят в соответствии со средствами, описанными в данном документе или известными в данной области техники.

[00375] В одном варианте осуществления размер частиц или средний размер частиц определяют с использованием любых средств, известных в данной области техники, *например*, с использованием Malvern Mastersizer 3000 или аналогичного инструмента.

[00376] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 (*например*, в твердой лекарственной форме, такой как таблетка, содержащая соединение 1), имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 90%. Как используется в данном документе и если не указано иное, химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции представляет собой количество соединения 1, обнаруженное в репрезентативном образце фармацевтической композиции (*например*, количество, обнаруженное ВЭЖХ или другим аналитическим способом), деленное на теоретическое количество соединения 1 в составе. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 95%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 96%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 97%. В определенных

вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 98%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 99%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет химическую и/или физическую чистоту около 99,4%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет химическую и/или физическую чистоту около 101,1%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере около 99,5%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет энантиомерную чистоту около 100%. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, имеет химическую, физическую и/или энантиомерную чистоту по меньшей мере около 95% в течение 12 месяцев.

[00377] В определенных вариантах осуществления после получения фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 (*например*, получения твердой лекарственной формы, например, таблетки, содержащей соединение 1), химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере около 90 масс.%. В определенных вариантах осуществления химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере около 95 масс.%. В определенных вариантах осуществления химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере около 96 масс.%. В определенных вариантах осуществления химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере около 97 масс.%. В определенных вариантах осуществления химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере около 98 масс.%. В определенных вариантах осуществления химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере около 99 масс.%. В определенных вариантах осуществления химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет около 99,4 масс.%. В определенных вариантах осуществления химическая и/или физическая чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет около 101,1 масс.%. В определенных вариантах осуществления энантиомерная чистота соединения 1 в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере около 99,5 масс.%. В определенных вариантах осуществления энантиомерная чистота соединения 1 в

разложения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 (например, в твердой лекарственной форме, такой как таблетка, содержащая соединение 1), имеет менее около 0,05% по площади одного или нескольких продуктов разложения.

[00380] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен фармацевтический препарат, подходящий для использования у пациента-человека, содержащий соединение, предусмотренное в данном документе, (например, соединение по формуле (I) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть предназначены для лечения или предотвращения состояния или заболевания, описанного в данном документе. Соединение, представленное в данном документе, может быть использовано в производстве лекарственных средств для лечения любых заболеваний или состояний, описанных в данном документе.

[00381] Композиции и способы, предусмотренные в данном документе, можно применять для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек, или отличное от человека млекопитающее. При введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение, предусмотренное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т. е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным, или по существу апирогенным. Вспомогательные вещества можно выбирать, например, для обеспечения замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), гранула, лиофилизат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т. п. Композиция также может находиться в системе для трансдермальной доставки, например, на кожном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного

применения, таком как глазные капли.

[00382] Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение, предусмотренное в данном документе. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого агента, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение, предусмотренное в данном документе. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто изготавливать и вводить.

[00383] Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями субъекта без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

[00384] В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для субъекта. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло,

оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[00385] Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как, например, стерильный раствор или суспензию); назально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу) и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также можно составлять для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение можно просто растворять или суспендировать в стерильной воде. Подробности подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6 110 973, 5 763 493, 5 731 000, 5 541 231, 5 427 798, 5 358 970 и 4 172 896, а также в цитированных в них патентах.

[00386] Составы можно удобно предоставлять в стандартной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения одной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от субъекта, которого лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. В общем случае из ста процентов это количество составляет от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

[00387] Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение, предусмотренное в данном

документе, с носителем и, необязательно, одним или более дополнительными ингредиентами. В общем случае составы готовят путем однородного и тщательного смешивания соединения, предусмотренного в данном документе, с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формования продукта.

[00388] Составы, предусмотренные в данном документе, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской или трагакантовой камеди), лиофилизатов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такие как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или жидкости для полоскания рта и т. п., которые все содержат заданное количество соединения, предусмотренного в данном документе, в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

[00389] Для приготовления твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связывающие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно

использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00390] Таблетку можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготавливать, используя связующее вещество (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающее вещество, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, крахмалгликолят натрия или поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Таблетку можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами.

[00391] Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут иметь насечки или быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, известными в области техники создания фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения необходимого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Данные композиции могут также необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций встраивания, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

[00392] Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные препараты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать обычно

используемые в данной области техники инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солубилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

[00393] Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

[00394] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00395] Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть приготовлен путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, растают в ректальной или вагинальной полости с высвобождением активного соединения.

[00396] Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта или перорального спрея, или пероральной мази.

[00397] Альтернативно или дополнительно композиции могут быть составлены для доставки через катетер, стент, провод или другое внутрисветное устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно применимой в случае доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

[00398] Составы, которые подходят для вагинального введения, также включают формы в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спрея, содержащие носители, являющиеся известными в данной области техники.

[00399] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и

ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

[00400] Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

[00401] Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к активному соединению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамидов, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00402] Дополнительным преимуществом трансдермальных пластырей является обеспечение контролируемой доставки соединения, предусмотренного в данном документе, в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители всасывания также можно использовать для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать с помощью регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00403] Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также входят в объем этого изобретения. Иллюстративные примеры офтальмологических составов описаны в публикациях США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Если желательно, жидкие офтальмологические препараты обладают свойствами, сходными со свойствами слезной жидкости, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является локальное введение (например, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

[00404] Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально», используемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и

инфузию.

[00405] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

[00406] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях, предусмотренных в данном документе, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

[00407] Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов можно обеспечить включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенон, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы можно обеспечить включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00408] В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства, желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

[00409] Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[00410] Для использования в способах, предусмотренных в настоящем документе, активные соединения могут быть даны сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

[00411] Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и протестированы *in vivo* различные полимерные устройства для медленного высвобождения для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Ряд биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

[00412] Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на пациента.

[00413] Выбранный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного соединения, используемое(ые) соединение(я), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании с конкретным(и) используемым(и) соединением(ями), возраст, пол, массу, патологическое состояние, общее состояние здоровья и анамнез подлежащего лечению субъекта, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[00414] Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определять и назначать терапевтически эффективное количество требуемой

фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. В общем случае понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от массы, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются этим, тяжесть состояния субъекта, заболевание, которое лечат, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического агента, вводимого с соединением, предусмотренным в настоящем документе. Большую общую дозу можно доставлять путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировок известны специалистам в данной области техники (Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенная в данный документ посредством ссылки).

[00415] Как правило, подходящая суточная доза активного соединения, применяемая в композициях и способах, предусмотренных в настоящем документе, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

[00416] При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно, в единичных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления, предусмотренных в данном документе, активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в день.

[00417] В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, могут использоваться отдельно или совместно с другим типом терапевтического агента. В контексте данного документа выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических соединений, когда второе соединение вводят в то время, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны в организме субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, разные терапевтические соединения можно вводить в одном и том же составе или в виде отдельного состава, одновременно или

последовательно. В определенных вариантах осуществления разные терапевтические соединения можно вводить в интервале одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели относительно друг друга. Таким образом, субъекту, который получает такое лечение, может быть полезен комбинированный эффект различных терапевтических соединений.

[00418] В определенных вариантах осуществления совместное введение соединений, предусмотренных в данном документе, с одним или более дополнительным терапевтическим агентом(-ами) (например, одним или более дополнительным химиотерапевтическим агентом(-ами)) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым индивидуальным введением соединения, представленного в данном документе, или одним или более дополнительным терапевтическим агентом(-ами). В определенных таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, где аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов индивидуального введения соединения, представленного в данном документе, и одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

[00419] В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[00420] Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

5.5. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

[00421] В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы лечения рака, включающие введение твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы использования твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, для лечения, предотвращения или лечения солидной опухоли. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения солидной опухоли, включающий введение пациенту,

нуждающемуся в этом, твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе.

[00422] В одном варианте осуществления рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), атипичную менингиому, рак молочной железы, холангиокарциному, рак желудка, глиобластому, воспалительную миофибробластную опухоль (ВМО), воспалительную гепатоцеллюлярную аденому (НСА), меланому, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, рак слюнной железы, серозный рак яичников или шпицоидную опухоль.

[00423] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую солидную опухоль. В одном варианте осуществления прогрессирующая солидная опухоль рецидивирует после, резистентна или устойчива к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы (ТКИ). В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующий НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль является метастатической. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастазы в ЦНС. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой НМРЛ с метастазами в ЦНС. В настоящем документе и, если не указано иное, «прогрессирующая опухоль» относится к опухоли, которую невозможно вылечить или которая выходит за пределы исходного места происхождения, как локально прогрессирующей, так и метастатической.

[00424] В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) является ROS1-положительным. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль ЦНС. В

одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ROS1-положительный НМРЛ с метастазами в ЦНС. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет мутацию ROS1. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 содержит G2032R и одно или несколько из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N или G2101A. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет слияние ROS1.

[00425] В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) является ALK-положительной. В настоящем документе и, если не указано иное, «ALK-положительные» (ALK+) рак, заболевание или нарушение относятся к раку, заболеванию или нарушению, характеризующемуся неприемлемо высокой экспрессией гена ALK, и/или наличием мутации в гене ALK, и/или наличием частично удаленного белка ALK. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ALK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую ALK-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующую ALK-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ALK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующий ALK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ALK-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ALK-положительную солидную опухоль ЦНС. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ALK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ALK-положительный НМРЛ с метастазами в ЦНС. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет мутацию ALK.

[00426] В одном варианте осуществления мутация ALK включает одну или более перестроек ALK (в одном варианте осуществления — одну перестройку). В одном варианте осуществления мутация ALK включает одно или более слияний ALK (в одном варианте осуществления — одно слияние). В некоторых вариантах осуществления виды рака, леченные способами по настоящему изобретению, включают слияния ALK. В одном варианте осуществления слияние ALK происходит с одним из партнеров по слиянию, описанных в Ou et al., *JTO Clinical and Research Reports*, 1(1): 1-10, который полностью

включен в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления слияние ALK происходит с одним из партнеров по слиянию, выбранным из группы, состоящей из EML4, TFG, KIF5B, KLC1, STRN, HIP1, TPR, BIRC6, DCTN1, SQSTM1, SOCS5, SEC31A, CLTC, PRKAR1A, PPM1B, EIF2AK3, CRIM1, CEBPZ, PICALM, CLIP1, BCL11A, GCC2, LMO7, PHACTR1, CMTR1, VIT, DYSF, ITGAV, PLEKHA7, CUX1, VKORC1L1, FBXO36, SPTBN1, EML6, FBXO11, CLIP4, CAMKMT, NCOA1, MYT1L, SRBD1, SRD5A2, NYAP2, MPRIP, ADAM17, ALK, LPIN1, WDPCP, CEP55, ERC1, SLC16A7, TNIP2, ATAD2B, SLMAP, FBN1, SWAP70, TCF12, TRIM66, WNK3, AKAP8L, SPECC1L, PRKCB, CDK15, LCLAT1, YAP1, PLEKHM2, DCHS1, PPFIBP1, ATP13A4, C12orf75, EPAS1, FAM179A, FUT8, LIMD1, LINC00327, LOC349160, LYPD1, RBM20, TACR1, TANC1, TTC27, TUBBB, SMPD4, SORCS1, LINC00211, SOS1, C9orf3, CYBRD1, MTA3, THADA, TSPYL6, WDR37 и PLEKHH2. В одном варианте осуществления слияние ALK происходит с одним из партнеров по слиянию, выбранным из группы, состоящей из EML4, TMP1, WDCP, GTF2IRD1, TPM3, TPM4, CLTC, LMNA, PRKAR1A, RANBP2, TFG, FN1, KLC1, VCL, STRN, HIP1, NPM1, DCTN1, SQSTM1, TPR, CRIM1, PTPN3, FBXO36, ATIC и KIF5B. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой EML4-ALK, слияние между геном белка, подобного белку иглокожих, ассоциированному с микротрубочками 4 (EML4), и доменом тирозинкиназы ALK. Существует много вариантов EML4-ALK, которые отличаются соединениями в точке разрыва, при этом вариант 1 (v1) и вариант 3 (v3) являются наиболее клинически распространенными. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой NPM1-ALK. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой STRN-ALK.

[00427] В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) является положительной по рецептору тирозинкиназы лейкоцитов (LTK). В настоящем документе и, если не указано иное, «LTK-положительные» (LTK+) рак, заболевание или нарушение относятся к раку, заболеванию или нарушению, характеризующемуся неадекватно высокой экспрессией гена LTK и/или наличием мутации в гене LTK, включая перестройки гена LTK, приводящие к образованию слитых белков LTK. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой LTK-положительную инвазивную карциному протоков молочной железы, аденокарциному предстательной железы, аденокарциному поджелудочной железы, аденокарциному неизвестной первичной опухоли или уротелиальную карциному мочевого пузыря. В одном варианте осуществления рак представляет собой LTK-положительный лейкоз. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой LTK-положительный рак легких. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой LTK-положительный НМРЛ. В

одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет мутацию LTK. В одном варианте осуществления мутация LTK представляет собой G269A, F218I, N257T, A13fs или A214fs. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет слияние LTK. В одном варианте осуществления слияние LTK представляет собой *CLIP1-LTK*. См. Cooper AJ, Sequist LV, Johnson TW, Lin JJ. LTK fusions: A new target emerges in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2022 Jan 10;40(1):23-25; and Izumi, H., Matsumoto, S., Liu, J. et al. The CLIP1–LTK fusion is an oncogenic driver in non-small-cell lung cancer. *Nature* 600, 319–323 (2021), каждый из которых полностью включен в данный посредством ссылки.

[00428] В одном варианте осуществления пациент не получал лечение с помощью предшествующей терапии. В одном варианте осуществления пациент ранее не получал (т.е. не получал) терапии ингибиторами тирозинкиназы (TKI).

[00429] В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной или более предшествующих терапий. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей терапии TKI. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих терапий TKI. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной предшествующей терапии TKI. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью двух предшествующих терапий TKI. В одном варианте осуществления опухоль пациента не имеет известных онкогенных изменений, кроме ROS1. В одном варианте осуществления TKI представляет собой ROS1 TKI (например, кризотиниб или энтректиниб). В одном варианте осуществления предшествующая терапия TKI представляет собой одну или несколько терапий TKI, выбранных из группы, состоящей из кризотиниба, энтректиниба, репотректиниба, талетректиниба и лорлатиниба.

[00430] В одном варианте осуществления пациент не получал лечение с помощью предшествующей химиотерапии на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью вплоть до одной предшествующей химиотерапии на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей химиотерапии на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих химиотерапий на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной предшествующей химиотерапии на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью двух предшествующих химиотерапий на основе платины.

[00431] В настоящем документе термин «химиотерапия на основе платины»

относится к химиотерапевтическим агентам, которые представляют собой координационные комплексы платины. Примеры химиотерапии на основе платины включают, помимо прочего, цисплатин, оксалиплатин, надаплатин или карбоплатин.

[00432] В одном варианте осуществления пациент не получал лечение с помощью иммунотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью иммунотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей иммунотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих иммунотерапий. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной предшествующей иммунотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью двух иммунотерапий.

[00433] Используемый в данном документе термин «иммунотерапия» относится к лечению заболевания путем активации или подавления иммунной системы. Иммунотерапия, предназначенная для индукции или усиления иммунного ответа, классифицируется как активационная иммунотерапия, тогда как иммунотерапия для снижения или подавления иммунного ответа классифицируется как подавляющая иммунотерапия. Иммунотерапия может регулировать иммунные эффекторные клетки (например, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры (NK-клетки), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) и т. д.) для совместной работы против рака путем нацеливания на аномальные антигены, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток. Типичная иммунотерапия включает, помимо прочего, ингибиторы контрольных точек (например, антитела против цитотоксического белка 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами (CTLA-4) и антитела против белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1)). Примеры ингибиторов PD-1 включают, помимо прочего, пембролизумаб (Keytruda), ниволумаб (Opdivo) и цемиплимаб (Libtayo). Примеры ингибиторов PD-L1 включают, помимо прочего, атезолизумаб (Tecentriq), авелумаб (Bavencio), дурвалумаб (Imfinzi). Пример ингибитора CTLA-4 включает, помимо прочего, ипилимумаб (Yervoy).

[00434] В одном варианте осуществления пациент не получали лечение химиотерапией. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей линии химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент ранее получал лечение по меньшей мере двумя линиями химиотерапии.

[00435] В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере трех предшествующих линий противораковой терапии. В одном варианте

осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих линий противораковой терапии, выбранных из группы, состоящей из ROS1 TKI (например, исследуемый ROS1 TKI, кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, талетректиниб, репотректиниб), и химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной линии ROS1 TKI и одной линии химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух линий ROS1 TKI и одной линии химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере трех линий ROS1 TKI и одной линии химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух линий химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной линии ROS1 TKI и двух линий химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух линий ROS1 TKI и двух линий химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере трех линий ROS1 TKI и двух линий химиотерапии.

[00436] В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой энтректиниб. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой лорлатиниб. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой репотректиниб. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью лорлатиниба и репотректиниба. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой талетректиниб.

[00437] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль, и пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей терапии ROS1 TKI.

[00438] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент ранее не получал TKI-терапию и получал до одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00439] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение одной предшествующей терапией ROS1 TKI и не получал лечение предшествующей основанной на платине химиотерапией или иммунотерапией.

[00440] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение с помощью одной предшествующей терапии ROS1 TKI и одной предшествующей химиотерапии на

основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00441] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих терапий ROS1 TKI и вплоть до предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00442] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль, и у пациента прогресс на предшествующей терапии. В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую терапию ROS1 TKI. В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую химиотерапию (*например*, химиотерапию на основе платины). В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую иммунотерапию.

[00443] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ, и пациент ранее не получал TKI-терапию и получал до одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00444] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение одной предшествующей терапией ROS1 TKI и не получал лечение предшествующей основанной на платине химиотерапией или иммунотерапией.

[00445] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение с помощью одной предшествующей терапии ROS1 TKI и одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00446] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих терапий ROS1 TKI и вплоть до одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00447] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую ROS1-положительную солидную опухоль, и у пациента прогресс на предшествующей терапии. В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую терапию ROS1 TKI.

[00448] В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой энтректиниб.

[00449] В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую терапию ROS1 TKI. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой кризотиниб, энтректиниб, талетректиниб или репотректиниб.

[00450] В одном варианте осуществления соединение, используемое в данном документе (соединение 1 или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемая соль), вводят один раз в день (QD). В одном варианте осуществления соединение вводят дважды в день (BID). В определенных вариантах осуществления соединение, используемое в данном документе, представляет собой соединение 1.

[00451] В одном варианте осуществления соединение, используемое в настоящем документе (соединение 1 или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль), вводят в количестве от около 5 мг до около 500 мг (по массе свободного основания соединения 1) в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 250 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 200 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 50 мг до около 200 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 5 мг до около 150 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 150 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 125 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 100 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 50 мг до около 125 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 50 мг до около 100 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195 или около 200 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 5 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 10 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 15 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 20 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 25 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 30 мг в день. В одном варианте осуществления количество

составляет около 35 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 40 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 45 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 50 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 75 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 100 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 125 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 150 мг в день. В настоящем документе «массовое количество» относится к массовому количеству свободного основания соединения 1. В определенных вариантах осуществления соединение, используемое в данном документе, представляет собой соединение 1.

[00452] В одном варианте осуществления соединение, используемое в настоящем документе (соединение 1 или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль), вводят в количестве от около 5 мг до около 500 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 250 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 200 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 50 мг до около 200 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 5 мг до около 150 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 150 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 125 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 100 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 50 мг до около 125 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 50 мг до около 100 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195 или около 200 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 5 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 10 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 15 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 20 мг один

раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 25 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 30 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 35 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 40 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 45 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 50 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 75 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 100 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 125 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 150 мг один раз в день. В настоящем документе «массовое количество» относится к массовому количеству свободного основания соединения 1. В определенных вариантах осуществления соединение, используемое в данном документе, представляет собой соединение 1.

[00453] В одном варианте осуществления соединение, используемое в настоящем документе (соединение 1 или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль), вводят в количестве от около 5 мг до около 500 мг (по массе свободного основания соединения 1) дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 5 мг до около 250 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 250 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 200 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 5 мг до около 100 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 10 мг до около 50 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 10 мг до около 100 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 100 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 50 мг до около 100 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 5 мг до около 150 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 150 мг дважды в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195 или около 200

мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 5 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 10 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 15 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 20 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 25 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 30 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 35 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 40 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 45 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 50 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 75 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 100 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 125 мг дважды в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 150 мг дважды в день. В настоящем документе «массовое количество» относится к массовому количеству свободного основания соединения 1. В определенных вариантах осуществления соединение, используемое в данном документе, представляет собой соединение 1.

[00454] В одном варианте осуществления соединение вводят перорально.

[00455] В одном варианте осуществления соединение вводят в форме одной или нескольких таблеток. В одном варианте осуществления таблетка имеет единичную дозировку около 5 мг по массе свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления таблетка имеет единичную дозировку около 25 мг по массе свободного основания соединения 1.

[00456] В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту на голодный желудок. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту натощак. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту не во время еды. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту по меньшей мере за 1 час до и не ранее, чем через 2 часа после приема пищи и/или напитков, отличных от воды. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту на полный желудок. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту не натощак. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту с приемом пищи. В одном варианте осуществления соединение вводят вместе с пищей и/или напитками.

[00457] В одном варианте осуществления после введения соединения у пациента наблюдается улучшение одного или нескольких симптомов, выбранных из группы,

состоящей из когнитивных нарушений, расстройств настроения, нарушений сна, головокружения, атаксии и увеличения веса. В одном варианте осуществления после введения соединения у пациента не наблюдается один или несколько симптомов, выбранных из группы, состоящей из когнитивных нарушений, расстройств настроения, нарушений сна, головокружения, атаксии и увеличения веса. В одном варианте осуществления после введения соединения у пациента наблюдаются пониженные уровни одного или нескольких из pROS1, ROS1, pAKT и pERK. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается снижение уровня экспрессии одного или нескольких генов пути MAP-киназы в опухоли после введения соединения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается снижение уровня экспрессии одного или нескольких генов пути MAP-киназы в солидной опухоли после введения соединения. В одном варианте осуществления один или несколько генов пути MAP-киназы выбраны из группы, состоящей из *DUSP6*, *FOS*, *ILIR1* и *SPRY4*.

[00458] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, такой как форма 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00459] Рак представляет собой заболевание, заключающееся в неконтролируемой клеточной пролиферации, которая является результатом изменений в определенных генах. Некоторые из этих изменений возникают в генах, которые кодируют рецепторные тирозинкиназы (RTK), семейство мембраносвязанных белков, которые передают сигналы изнутри клетки, обуславливающие выживание, рост и пролиферацию клетки. Аберрантная активация RTK может приводить к избыточному клеточному росту и, следовательно, раку. В общем случае RTK содержат N-концевой домен, который связывает внеклеточные лиганды, трансмембранный домен и C-концевой киназный домен, который катализирует передачу внутриклеточных сигналов.

[00460] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) является ингибитором ROS1 человека. ROS1 представляет собой RTK, кодируемую геном *ROS1*. Лиганды и биологические функции ROS1 человека неизвестны, но было показано, что его гомологи в некоторых других видах связывают внеклеточные лиганды и стимулируют дифференцировку клеток. Например, ROS1 мыши важен для созревания мужских гамет и репродукции. У человека хромосомные перестройки *ROS1* являются хорошо обоснованной причиной рака и представлены в 1–2 % случаях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и подгруппе многих других видов рака. Эти перестройки приводят к слиянию C-конца ROS1

с N-концом различных белков-партнеров, наиболее распространенным из которых является CD74. Слияния ROS1 обладают конститутивной киназной активностью, которая обуславливает рост опухоли посредством путей сигнализации MAPK, PI3K и JAK/STAT. Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (TKI) использовали для нацеливания на слияния ROS1 в раковой ткани, в том числе кризотиниб и энтректиниб. Кризотиниб был первым одобренным FDA TKI для лечения ROS1-положительного НМРЛ. Несмотря на изначальный ответ, у большинства пациентов развивается резистентность к кризотинибу и происходит рецидив. Преобладающим механизмом резистентности является мутация G2032R во фронте растворителя, что резко снижает аффинность кризотиниба. FDA не было одобрено ни одного ингибитора с активностью в отношении слияний ROS1-G2032R, что свидетельствует о наличии в данной области техники такой потребности.

[00461] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение селективно ингибирует ROS1. В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ROS1 по сравнению с ALK. В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 1,5 раза, большим, чем в около 2 раза, большим, чем в около 3 раза, большим, чем в около 4 раза, большим, чем в около 5 раз, большим, чем в около 10 раз, большим, чем в около 20 раз, большим, чем в около 30 раз, большим, чем в около 50 раз, или большим, чем в около 100 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ROS1 по отношению к ALK измеряют с помощью соотношения значения IC_{50} по сравнению с ALK и значения IC_{50} по сравнению с ROS1.

[00462] В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ROS1 по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC). В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 5 раз, большим, чем в около 10 раз, большим, чем в около 50 раз, большим, чем в около 100 раз, большим, чем в около 200 раз, большим, чем в около 400 раз, большим, чем в около 600 раз, большим, чем в около 800 раз, большим, чем в около 1000 раз, большим, чем в около 1500 раз, большим, чем в около 2000 раз, большим, чем в около 5000 раз, большим, чем в около 10000 раз, или большим, чем в около 20000 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ROS1 по отношению к TRK измеряют с помощью соотношения значения IC_{50} по сравнению с TRK и значения IC_{50} по сравнению с ROS1.

[00463] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK, причем ингибирование

происходит в клетке. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ селективного ингибирования ROS1 по отношению к TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC), где ингибирование происходит в клетке. В одном варианте осуществления способ включает приведение ROS1 в контакт с эффективным количеством твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке млекопитающего, такого как человек. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке пациента-человека, имеющего рак, указанный в данном документе.

[00464] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK, причем ингибирование происходит у субъекта, имеющего рак, а указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения субъекта, страдающего раком, связанным с ROS1, причем указанный способ включает селективное ингибирование ROS1 по сравнению с ALK путем введения указанного субъекту количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, причем указанное количество достаточно для селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK.

[00465] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ селективного ингибирования ROS1 по отношению к TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC), в котором ингибирование происходит у субъекта, страдающего раком, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения субъекта, страдающего раком, ассоциированным с ROS1, причем указанный способ включает селективное ингибирование ROS1 по отношению к TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC) путем введения указанному субъекту количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, причем указанное количество является достаточным для селективного ингибирования ROS1 по отношению к TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC).

[00466] Как используется в данном документе и если не указано иное, ингибирование ROS1 включает ингибирование ROS1 дикого типа или его мутации; ингибирование ALK включает ингибирование ALK дикого типа или его мутации; и ингибирование TRK включает ингибирование TRK дикого типа или его мутации.

[00467] Виды рака, подлежащие лечению способами, предусмотренными в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого, воспалительную миофибробластическую опухоль, рак яичника, например, серозную карциному яичника, меланому, например, шпидоидную меланому, глиобластому, рак желчного протока, например, холангиокарциному, рак желудка, колоректальный рак, ангиосаркому, анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, В-крупноклеточную лимфому, рак пищевода, например, плоскоклеточную карциному пищевода, рак почки, например, почечную медуллярную карциному или почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, рак щитовидной железы, например, папиллярный рак щитовидной железы, нейробластому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, рак толстой кишки и шпидоидную опухоль.

[00468] Виды рака, леченные способами, описанными в данном документе, включают виды рака, происходящие от одного или нескольких онкогенных белков, выбранных из ROS1, ALK, TRKA, TRKB и TRKC. В определенных вариантах осуществления виды рака, леченные способами, описанными в данном документе, включают виды рака, которые являются устойчивыми к лекарственным средствам по отношению к лечению, направленному на один или несколько онкогенных белков, выбранных из ROS1, ALK, TRKA, TRKB и TRKC.

[00469] В одном варианте осуществления рак в предложенном в данном документе способе является ROS1-положительным (ROS1+). В контексте данного документа и если не указано иное, «ROS1-положительные» (ROS1+) рак, заболевание или расстройство характеризуются неприемлемо высокой экспрессией гена *ROS1* и/или наличием мутации в гене *ROS1*. В одном варианте осуществления такая мутация изменяет биологическую активность молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида ROS1. В контексте данного документа и если не указано иное, «мутация» или «мутант» *ROS1* включает одну или более делеций, замен, вставок, инверсий, дупликаций, транслокаций или амплификаций в аминокислотной или нуклеотидной последовательностях *ROS1* или ее фрагментах. В контексте данного документа и если не указано иное, «перестройка» ROS1 относится к генетическим транслокациям, затрагивающим ген *ROS1*, которые могут приводить к появлению слитых генов *ROS1* и/или слитых белков *ROS1*. Слияние ROS1 также может включать одну или более делеций, замен, вставок, инверсий, дупликаций, транслокаций или амплификаций его или его фрагмента при условии, что мутант сохраняет киназную фосфорилирующую активность.

[00470] В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более

точечных мутаций ROS1. В некоторых вариантах осуществления виды рака, подлежащие лечению способами, предусмотренными в настоящем документе, содержат одну или более мутаций в киназе ROS1. В одном варианте осуществления одна или несколько точечных мутаций ROS1 выбраны из точечных мутаций в E1935, L1947, L1951, G1971, E1974, L1982, S1986, F2004, E2020, L2026, G2032, D2033, C2060, F2075, L2086, V2089, V2098, G2101, D2113, 1981Tins, M2001T и L2155. В одном варианте осуществления одна или несколько точечных мутаций ROS1 выбраны из G2032R, G2032K, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S и L2086F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой S1986F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой S1986Y. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой L2026M. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой D2033N. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой L2086F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой L1982F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой совместную мутацию G2032R и одной или нескольких из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M или D2033N.

[00471] В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более перестроек ROS1 (в одном варианте осуществления — одну перестройку). В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одно или более слияний ROS1 (в одном варианте осуществления — одно слияние). В некоторых вариантах осуществления виды рака, леченные способами в данном документе, включают слияния ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние с одним из партнеров по слиянию, выбранным из *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDELR2*, *CEP72*, *CLTL*, *CTNND2*, *GOPC* (например, *GOPC-S*, *GOPC-L*), *GPRC6A*, *LIMA1*, *LRIG3*, *MSN*, *MYO5C*, *OPRM1*, *SLC6A17*, *SLMAP*, *SRSF6*, *TFG*, *TMEM106B*, *TPD52L1*, *ZCCHC8*, *CCDC6*, *CAPRIN1*, *CEP85L*, *CHCHD3*, *CLIP1*, *EEF1G*, *KIF21A*, *KLC1*, *SART3*, *ST13*, *TRIM24*, *ERC1*, *FIP1L1*, *HLLA*, *KIAA1598*, *MYO5A*, *PPFIBP1*, *PWWP2A*, *FNI*, *YWHAЕ*, *CCDC30*, *NCOR2*, *NFKB2*, *APOB*, *PLG*, *RBP4* и *GOLGB1*. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние CD74-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние SDC4-ROS1. В одном варианте осуществления

слияние ROS1 представляет собой слияние EZR-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние SLC34A2-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние GOPC-ROS1 (например, GOPC-ROS1-S, GOPC-ROS1-L). В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние CEP85L-ROS1.

[00472] В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну перестройку ROS1 и одну или более точечных мутаций ROS1. В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более перестроек ROS1 из CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, GOPC-ROS1 (например, GOPC-ROS1-S, GOPC-ROS1-L) и CEP85L-ROS1, и одну или более точечных мутаций ROS1, выбранных из F2004C, F2004V и G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более перестроек ROS1 из CD74-ROS1, EZR-ROS1 и SLC34A2-ROS1, и точечную мутацию ROS1 G2101A.

[00473] В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 S1986F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 L2026M. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 D2033N. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 F2004C (например, GOPC-ROS1-S F2004C, GOPC-ROS1-L F2004C). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 F2004V (например, GOPC-ROS1-S F2004V, GOPC-ROS1-L F2004V). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 G2032R (например, GOPC-ROS1-S G2032R, GOPC-ROS1-L G2032R). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 F2004V. В

одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 L1982F (например, GOPC-ROS1-S L1982F, GOPC-ROS1-L L1982F). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 L1982F.

[00474] В одном варианте осуществления рак ROS1+ определяют с помощью теста, одобренного FDA, или других тестов, известных в данной области техники. Тесты, которые можно использовать, включают, *например*, целевой тест Oncomine™ Dx от Thermo Fisher Scientific. (качественный *in vitro* диагностический тест, в котором используется высокопроизводительная технология параллельного секвенирования для выявления вариаций последовательности в 23 генах в ДНК и РНК, выделенной из фиксированных в формалине и заключенных в парафине (ФФЗП) опухолевых образцов от пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), с использованием системы Ion PGM Dx); Vysis ROS1 Break Apart FISH Probe Kit (качественный тест для выявления перестроек, включая перестройки гена ROS1 в 6q22, с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в фиксированных в формалине и заключенных в парафине (ФФЗП) образцах ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)) или полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или секвенирование следующего поколения (NGS) посредством локального диагностического теста.

[00475] Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак (например, ROS1-положительный рак), которые включают: определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, которому ранее вводили первый ингибитор ROS1, одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1; и введение субъекту твердой формы или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором ROS1. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 могут включать замену в одной или более аминокислотных позициях 2032, 2033, 1986, 2026, 1951, 1935, 1947, 1971, 1974, 1982, 2004, 2020, 2060, 2075, 2089, 2098, 2101, 2113, 2155, 2032 и 2086, например, G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S,

L2032K и L2086F. В некоторых вариантах осуществления другой противораковый агент представляет собой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, другой противораковый агент может представлять собой другой ингибитор ROS1 (например, второй ингибитор ROS1).

[00476] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение представляет собой соединение, способное проникать в ЦНС. В одном варианте осуществления после введения эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, предложенного в данном документе (например, перорально или внутривенно) соединение способно проникать в ЦНС (например, через гематоэнцефалический барьер) и достигать концентрации в ЦНС (например, головном мозге), которой все еще достаточно, чтобы ингибировать (например, селективно ингибировать) ROS1.

[00477] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения метастаз в ЦНС при раке, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, предусмотренных в данном документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления метастазы в ЦНС представляются собой метастазы в головной мозг. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак.

[00478] В некоторых вариантах осуществления соединение является ингибитором киназы рецептора тропмиозина человека A, B или C. В определенных вариантах осуществления IC_{50} соединения для ингибирования мутантного или немутантного ROS1 или ALK составляет не более одной пятой от IC_{50} соединения для ингибирования киназы тропмиозинового рецептора дикого типа A, B или C. Ингибирование TRK, особенно в центральной нервной системе (ЦНС), было связано с побочными реакциями, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, параэстезию, увеличение веса и когнитивные изменения.

[00479] В некоторых вариантах осуществления предложен способ минимизации нежелательных явлений у субъекта, нуждающегося в лечении рака (например, ROS1-положительного рака), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), его стереоизомера или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом способ минимизирует нежелательные явления, связанные с ингибиторами TRK. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ROS1-ассоциированный рак. В

некоторых вариантах осуществления нежелательные явления представляют собой одно или несколько связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС.

[00480] Используемый в данном документе термин «минимизация» нежелательных явлений относится к снижению частоты нежелательных явлений у субъекта или популяции пациентов по сравнению с парадигматической частотой нежелательных явлений у субъекта или популяции пациентов, получавших ингибиторы TRK (например, энтректиниб, репотректиниб или лорлатиниб). В некоторых вариантах осуществления частота нежелательных явлений относится к частоте или процентной доле конкретных нежелательных явлений в популяции субъектов или пациентов. В некоторых вариантах осуществления частота нежелательных явлений относится к общему количеству нежелательных явлений, испытываемых отдельным субъектом. В некоторых вариантах осуществления минимизация нежелательных явлений относится к минимизации связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС означает, что менее 40% популяции пациентов имеет связанное с TRK нежелательное явление со стороны ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС означает, что менее 35%, менее 30%, менее 25%, менее 20%, менее 15%, менее 10% или менее 5% популяции пациентов имеют связанное с TRK нежелательное явление со стороны ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС означает, что менее 12% популяции пациентов имеют более одного связанного с TRK нежелательного явления со стороны ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС означает, что менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4% или менее 3% популяции пациентов имеют более одного связанного с TRK нежелательного явления со стороны ЦНС.

[00481] В некоторых вариантах осуществления связанные с TRK нежелательные явления со стороны ЦНС относятся к одному или нескольким из следующих: головокружение, атаксия, нарушение походки, парестезия, увеличение веса, гиперфагия, парестезии, аномальное движение, когнитивные изменения, эффекты речи (например, дизартрия, медленная речь или нарушение речи), расстройство настроения (например, раздражительность, беспокойство, депрессия, аффективная лабильность, изменение личности, перепады настроения, аффективное расстройство, агрессия, возбуждение, изменение настроения, подавленное настроение, эйфорическое настроение или мания) и когнитивное расстройство (например, нарушение памяти, когнитивное расстройство, амнезия, спутанность сознания, нарушение внимания, делирий, психические нарушения,

синдром дефицита внимания/гиперактивности, деменция, нарушение сна или нарушение чтения).

[00482] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ предотвращения или ограничения связанного с TRK побочного эффекта или нежелательного явления в ЦНС при лечении рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления способ предотвращает возникновение связанного с TRK нежелательного явления со стороны ЦНС. В одном варианте осуществления способ ограничивает частоту возникновения связанного с TRK нежелательного явления со стороны ЦНС. В одном варианте осуществления способ ограничивает тяжесть связанного с TRK побочного эффекта. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения метастазов в ЦНС в случае рака с пониженным побочным эффектом, связанным с TRK, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления снижение/ограничение/предотвращение побочного эффекта или нежелательного явления в ЦНС определяют в статистической выборке по сравнению со стандартным лечением, например, одобренным ингибитором ROS1 и/или ALK (например, кризотинибом, энтректинибом, лорлатинибом или репотректинибом) в случае ROS1+ и/или ALK+ рака. В одном варианте осуществления побочный эффект, связанный с TRK, является побочным эффектом, связанным с TRKB, со стороны ЦНС. В одном варианте осуществления связанным с TRK побочным эффектом или нежелательным явлением со стороны ЦНС является головокружение, атаксия, нарушение походки, парестезия, увеличение веса, когнитивные нарушения, расстройство настроения или нарушение сна.

[00483] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, предусмотренных в данном документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1-ассоциированный рак. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак. В одном

варианте осуществления рак определен как ROS1.

[00484] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения ROS1+ рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, предусмотренных в данном документе, например, формы I соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00485] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, включающий: (i) идентификацию рака у субъекта как ROS1+ и (ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, предусмотренных в данном документе, например, формы I соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00486] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) представляет собой солидную опухоль. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) представляет собой прогрессирующую солидную опухоль. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) представляет собой локально прогрессирующую солидную опухоль. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) представляет собой рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), глиобластому, воспалительную миофибробластическую опухоль (ВМО), рак желчного протока, например, холангиокарциному, рак яичника, например, серозную карциному яичника, рак желудка, колоректальный рак, ангиосаркому, меланому, например, шпикоидную меланому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, рак пищевода, например, плоскоклеточную карциному пищевода (ПККП), рак почки, например, почечную медуллярную карциному или почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, например, папиллярный рак щитовидной железы, шпикоидную опухоль, рак поджелудочной железы, воспалительную гепатоцеллюлярную аденому или нейробластому.

[00487] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ROS1+ немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые

ROS1+ почечно-клеточную карциному. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную почечно-клеточную карциному. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ почечно-клеточную карциному.

[00499] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ROS1+ рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

[00500] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак толстой кишки. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный рак толстой кишки. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ROS1+ рак толстой кишки. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный рак толстой кишки. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ рак толстой кишки.

[00501] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой папиллярный рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ папиллярный рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный папиллярный рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ROS1+ папиллярный рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный папиллярный рак щитовидной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ папиллярный рак щитовидной железы.

[00502] В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ глиому (например, степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4). В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную глиому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+

глиому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ глиому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ нейробластому.

[00503] В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак поджелудочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный рак поджелудочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ROS1+ рак поджелудочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ рак поджелудочной железы.

[00504] В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ воспалительную гепатоцеллюлярную аденому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную воспалительную гепатоцеллюлярную аденому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+ воспалительную гепатоцеллюлярную аденому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ воспалительную гепатоцеллюлярную аденому.

[00505] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак, или ALK+ рак) представляет собой гемобластоз. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак, или ALK+ рак) представляет собой лимфому. В одном варианте осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В одном варианте осуществления лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) или В-крупноклеточную лимфому. Помимо

гемобластоза, в данном документе также предложены способы лечения других заболеваний крови или злокачественных заболеваний системы крови, которые являются ROS1+ или ALK+.

[00506] В одном варианте осуществления рак представляет собой АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ALK+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ АККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ALK+ АККЛ.

[00507] В одном варианте осуществления рак представляет собой ДВККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ ДВККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ ДВККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ДВККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ROS1+ ДВККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ALK+ ДВККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ДВККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ ДВККЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ALK+ ДВККЛ.

[00508] В одном варианте осуществления рак представляет собой В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ALK+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ALK+

В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) является впервые диагностированным. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) является ранее нелеченным.

[00509] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) является рецидивирующим или рефракторным. В одном варианте осуществления рак является рецидивирующим. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) является рефракторным.

[00510] В одном варианте осуществления субъект ранее не получал лечение. В одном варианте осуществления субъектом не подвергался лечению терапией ингибитором тирозинкиназы (TKI). В одном варианте осуществления субъект получил одну или более предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления субъект получил две или более предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления у субъекта развилась устойчивость к одной или более из предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления предшествующая терапия включает ингибитор тирозинкиназы (TKI). В одном варианте осуществления предшествующая TKI терапия включает лечение одним или несколькими из: кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, талетректиниб, мерестиниб, маситиниб и энсартиниб. В одном варианте осуществления предшествующая терапия включает одну или более химиотерапий. В одном варианте осуществления одна или несколько химиотерапий проводятся в дополнение к терапии TKI.

[00511] В одном варианте осуществления рак представляет собой прогрессирующий рак, например, рецидивирующий после, рефракторный или устойчивый к предшествующей терапии посредством TKI.

[00512] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) устойчив к ингибитору тирозинкиназы (TKI).

[00513] В одном варианте осуществления рак представляет собой устойчивый рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой устойчивый немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, устойчивый к TKI. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ немелкоклеточный рак легких, устойчивый к TKI.

[00514] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких (например, НМРЛ). В одном варианте осуществления рак представляет собой прогрессирующий рак легких, например, рецидивирующий после или рефракторный к предшествующему лечению посредством TKI.

[00515] В одном варианте осуществления соединение, предусмотренное в данном

документе, вводят в качестве лечения первой линии. В одном варианте осуществления соединение, предусмотренное в данном документе, вводят в качестве лечения второй линии. В одном варианте осуществления соединение, предусмотренное в данном документе, вводят в качестве лечения третьей или четвертой линии.

[00516] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) является метастатическим. В одном варианте осуществления рак имеет метастазы в ЦНС. В одном варианте осуществления рак имеет метастазы в головной мозг. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический ROS1+ НМРЛ.

[00517] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения пациента с метастатическим ROS1+ немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00518] В одном варианте осуществления пациент является взрослым пациентом. В одном варианте осуществления пациент является педиатрическим пациентом.

[00519] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения взрослого пациента с метастатическим ROS1+ НМРЛ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00520] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения взрослого пациента с метастатическим ROS1+ НМРЛ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, где у пациента был прогресс или непереносимость по меньшей мере 1 предшествующей терапии TKI.

[00521] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения взрослого пациента с метастатическим НМРЛ, который представляет собой ROS1+ с мутацией G2032R на передней стороне растворителя, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической

композиции, представленной в настоящем документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, где у пациента наблюдается прогрессирование заболевания или непереносимость по меньшей мере 1 предшествующей терапии ТКИ.

[00522] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения ROS1-ассоциированного (или ROS1+) рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом рак развил устойчивость к ингибитору тирозинкиназы (ТКИ), причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00523] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения ROS1-ассоциированного рака (или ROS1+), у субъекта, нуждающегося в этом, при котором рак развил устойчивость к ингибитору тирозинкиназы (ТКИ), и при этом рак был идентифицирован как имеющий одну или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, например, формы 1 соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления одна или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 включают одну или несколько аминокислотных замен в аминокислотном положении, выбранном из 1986, 2004, 2026, 2032 и 2033. В одном варианте осуществления одна или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 содержат одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, G2032R, D2033N, L2086F и G2101A. В одном варианте осуществления одна или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 представляют собой G2032R. В одном варианте осуществления одна или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 включают G2032R и одну или несколько из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N или G2101A. В одном варианте осуществления мутация устойчивости к ингибитору ROS1 представляет собой L2086F.

[00524] В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой ингибитор ROS1. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форотиниб, мерестиниб, талетректиниб, маситиниб или энсартиниб. В одном варианте осуществления

ТКИ представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления ТКИ представляет собой энтректиниб.

[00525] В определенных вариантах осуществления у субъекта произошел рецидив после первой линии лечения рака. В других вариантах осуществления у субъекта произошел рецидив после второй линии лечения рака.

[00526] В некоторых вариантах осуществления способы лечения или предотвращения рака могут быть продемонстрированы одним или более ответами, такими как повышенный апоптоз, ингибирование роста опухоли, уменьшение метастазирования опухоли, ингибирование метастазирования опухоли, уменьшение плотности микрососудов, уменьшение неоваскуляризации, ингибирование миграции опухоли, регрессия опухоли и увеличение выживаемости субъекта.

5.6. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

[00527] В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предотвращения рака может включать введение твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такой как форма 1 соединения по формуле (I), совместно с одним или несколькими другими химиотерапевтическими агентами.

[00528] Используемый в данном документе термин «совместно» или «в комбинации», если не указано иное, не подразумевает, что другой агент и твердая форма или фармацевтическая композиция, представленные в настоящем документе, должны вводиться одновременно и/или быть составлены для доставки вместе, хотя эти способы доставки входят в объем данного раскрытия. Соединение, представленное в настоящем документе, можно вводить одновременно с, до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель) или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель) одного или нескольких других агентов (например, одного или нескольких других дополнительных агентов). В общем, каждый терапевтический агент вводят в дозе и/или по графику, определенному для этого конкретного агента. Другой терапевтический агент можно вводить вместе с соединением, представленным в настоящем документе, в одной композиции или отдельно в другой композиции. В данном документе также рассматривается тройная терапия.

[00529] Химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с твердой формой или фармацевтической композицией в настоящем документе, включают: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислый синий 25), 1-

амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксивениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацетиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АВТ-263, дималеат афатиниба, акситиниб, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, АРСР, аспарагиназа, AZD5363, вакцина против бациллы Кальметта — Герена (БЦЖ), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, β-метилен-ADP (АОРСР), бусерелин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладибин, клодронат, кобиметинбин, колхицин, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортисон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гефитиниб, гемцитабин, генистеин, гозерелин, GSK1120212, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефодин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, мутамицин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил)пиваламид, NF279, NF449, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пемексетред, пентостатин, перифозин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфирин, PADS, прокарбазин, кварцетин, ралтитрексед, рамуцирумаб, реактивный синий 2, ритуксимаб, ролофилин, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сиролимус, 2,4-динитробензолсульфонат натрия, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, дихлорид титаноцена, тонапофиллин, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SANA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, представленными в настоящем документе, включают: АВТ-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромидепсин и вориностат (SANA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями в настоящем документе, включают: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-

9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислый синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксихениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АРСР, β -метилен-ADP (АОРСР), капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабин, доксорубицин, гемцитабин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил) пиваламид, NF279, NF449, PPADS, кверцетин, реактив синий 2, ролофилин натрий 2,4-динитробензолсульфонат, сумарин и тонапофиллин. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические агенты представляют собой биологические препараты, такие как ADC или антитела к MET. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор MET, ингибитор MEK, ингибитор RET, другой ингибитор ALK или ингибитор ROS1. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, используют с одной или более химиотерапией и/или иммунотерапией на основе платины (например, ингибиторами контрольных точек).

[00530] Для лечения рака было разработано множество комбинированных способов лечения. В определенных вариантах осуществления твердую форму или фармацевтическую композицию, предложенную в настоящем документе (например, форму 1 соединения по формуле (I)), можно вводить совместно с одним или несколькими комбинированными способами лечения. Примеры комбинированной терапии, с которой можно совместно вводить соединения, представленные в настоящем документе, включены в таблицу 1.

Таблица 1. Примеры комбинаторной терапии для лечения рака

Название	Терапевтические агенты
ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
АС (молочные железы)	доксорубицин, циклофосфамид
АС (саркома)	доксорубицин, цисплатин
АС (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
АСЕ	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
АСе	циклофосфамид, доксорубицин
AD	доксорубицин, дакарбазин

Название	Терапевтические агенты
AP	доксорубин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабин, даунорубин
B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубин, винбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим
BER	блеомицин, этопозид, цисплатин
BIP	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	цитарабин, аспарагиназа
CABO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	циклофосфамид, доксорубин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	циклофосфамид, доксорубин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамид, доксорубин, цисплатин
CAV	циклофосфамид, доксорубин, винкристин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	циклофосфамид, доксорубин, этопозид
CC	циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид
CEF	циклофосфамид, эпирубин, фторурацил
CEPP(B)	циклофосфамид, этопозид, преднизон, с или без блеомицина
CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфамид или циклофосфамид, алтретамин, доксорубин, цисплатин
ChlVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон

Название	Терапевтические агенты
CHOP-BLEO	Добавить блеомицин к CHOP
CISCA	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CLD-BOMP	блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
CMFVP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
CMV	цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
COB	цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
COMLA	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
COMP	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон
Cooper Regimen	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
COPE	циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
COPP	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфоцитарный лейкоз)	хлорамбуцил, преднизон
CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дакарбазин
DA	даунорубицин, цитарабин
DAT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин

Название	Терапевтические агенты
DAV	даунорубицин, цитарабин, этопозид
DCT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	доксорубицин, ифосфамид
DTIC/тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубицин, винкристин, преднизон
EAP	этопозид, доксорубицин, цисплатин
EC	этопозид, карбоплатин
EFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	этопозид, лейковорин, фторурацил
EMA 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	этопозид, цисплатин
EVA	этопозид, винбластин
FAC	фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид
FAM	фторурацил, доксорубицин, митомицин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубицин
FAP	фторурацил, доксорубицин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубицин
FED	фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	флутамид, лейпролид
FZ	флутамид, имплантат гозерелина ацетата
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	альтрегамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	ифосфамид, этопозид, месна
IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
IPA	ифосфамид, цисплатин, доксорубицин
M-2	винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид

Название	Терапевтические агенты
МАСС	метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, ломустин
MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	митоксантрон, цитарабин
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
mini-BEAM	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
MP (рак предстательной железы)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин
MV (рак молочной железы)	митомицин, винбластин
MV (острый миелоидный лейкоз)	митоксантрон, этопозид
M-VAC метотрексат	винбластин, доксорубицин, цисплатин
MVP митомицин	винбластин, цисплатин
MVPP	мехлорэтамин, винбластин, прокарбазин, преднизон
NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин

Название	Терапевтические агенты
NOVP	митоксантрон, винбластин, винкристин
OPA	винкристин, преднизон, доксорубицин
OPPA	Добавить прокарбазин к OPA.
PAC	цисплатин, доксорубицин
PAC-I	Цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид
PA-CI	цисплатин, доксорубицин
PCV	Ломустин, прокарбазин, винкристин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднизон, винкристин, ломустин
ProMACE	преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, кортимоксазол
PRoMACE/MOPP	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, тенипозид
PVA	преднизон, винкристин, аспарагиназа
PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	преднизон, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа
SMF	стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	мехлорэтамин, доксорубицин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TTT	метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Topo/CTX	циклофосфамид, топотекан, месна
VAB-6	циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACAdr	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дактиномицин, винкристин
VAD	винкристин, доксорубицин, дексаметазон
VATH	винбластин, доксорубицин, тиотепа, флуоксиместерон

Название	Терапевтические агенты
VBAP	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VC	винорелбин, цисплатин
VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон
VD	винорелбин, доксорубицин
VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	митомицин, винбластин
VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубицин, цитарабин
5 + 2	цитарабин, даунорубицин, митоксантрон
7 + 3	цитарабин с даунорубицином, или идарубицином, или митоксантроном
«8 в 1»	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

[00531] В определенных вариантах осуществления совместная терапия, предусмотренная в данном документе, включает совместное введение с другими типами химиотерапевтических агентов, такими как иммуноонкологические агенты. Раковые клетки часто имеют специфические антигены клеточной поверхности, которые могут распознаваться иммунной системой. Таким образом, иммуноонкологические агенты, такие как моноклональные антитела, могут селективно связываться с антигенами раковых клеток и обуславливать гибель клеток. Другие иммуноонкологические агенты могут подавлять опосредованное опухолью ингибирование нативного иммунного ответа или иным образом активировать иммунный ответ и, таким образом, облегчать распознавание опухоли иммунной системой. Типовые иммуноонкологические агенты на основе антител включают, но не ограничиваются этим, абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамин, интелумумаб,

ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологические агенты на основе антител выбраны из моноклональных антител (mAb) анти-CD73, mAb анти-CD39, mAb анти-PD-1 и mAb анти-CTLA4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают совместное введение одного или более иммуноонкологических агентов, таких как агенты, упомянутые выше.

[00532] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такой как форма 1 соединения по формуле (I), с ингибиторами SH2, такими как CGP78850, CPG85793, C90, C126, G7-18NATE, G7-B1 и NSC642056.

[00533] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такой как форма 1 соединения по формуле (I), с ингибиторами ERK1/2, такими как ASN007, GDC-0994, KO-947, LTT462, LY3214996, MK-8353, уликсертиниб. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такой как форма 1 соединения по формуле (I), с ингибиторами MEK, такими как траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, PD-325901, CI-1040 и TAK-733.

[00534] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение твердой формы или фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, такой как форма 1 соединения по формуле (I), с ингибитором MET, выбранным из JNJ-38877605, PF-04217903, форетиниба, AMG 458, тивантиниба, кабозантиниба, кризотиниба, капматиниба гидрохлорида, тепотиниба гидрохлорида и саволитиниба.

[00535] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такой как форма 1 соединения по формуле (I), с ингибитором SHP2, выбранным из TNO-155, RMC-4630, JAB-3068 или RLY-1971.

[00536] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение твердой формы или фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, такой как форма 1 соединения по формуле (I), с ингибитором RAS, выбранным из алискирена, каптоприла, лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандесартана, валсартана, фимасатрана, азилсартана, телмисартана, эпросартана, беназеприла,

эналаприла, лизиноприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла и трандолаприла.

[00537] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такой как форма 1 соединения по формуле (I), в комбинации с ТКІ. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой ингибитор ROS1. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаитиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, мерестиниб, талетректиниб, маситиниб или энсартиниб. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой энтректиниб. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой алектиниб. В одном варианте осуществления ТКІ представляет собой бригаитиниб.

[00538] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение твердой формы или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, такой как форма 1 соединения по формуле (I), с терапией против PD-1. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение по формуле (I), с оксалиплатином. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение по формуле (I), с доксорубицином.

[00539] В определенных вариантах осуществления твердая форма или фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, такая как форма 1 соединения по формуле (I), может вводиться совместно с нехимическими способами лечения рака. В определенных вариантах осуществления твердая форма или фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, такая как форма 1 соединения по формуле (I), может вводиться совместно с лучевой терапией. В определенных вариантах осуществления твердую форму или фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, такую как форма 1 соединения по формуле (I), можно вводить совместно с хирургическим вмешательством, с термоабляцией, со сфокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

[00540] В определенных вариантах осуществления твердая форма или фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, такая как форма 1 соединения по формуле (I), может вводиться совместно с одним или несколькими другими соединениями, представленными в настоящем документе. Кроме того, такие комбинации

могут быть введены совместно с другими терапевтическими агентами, такими как другие агенты, пригодные для лечения рака, иммунологических или неврологических заболеваний, такие как указанные выше агенты. В определенных вариантах осуществления совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических агентов с соединением, представленным в настоящем документе, обеспечивает синергический эффект. В определенных вариантах осуществления совместное введение одного или более химиотерапевтических агентов обеспечивает аддитивный эффект.

6. ПРИМЕРЫ

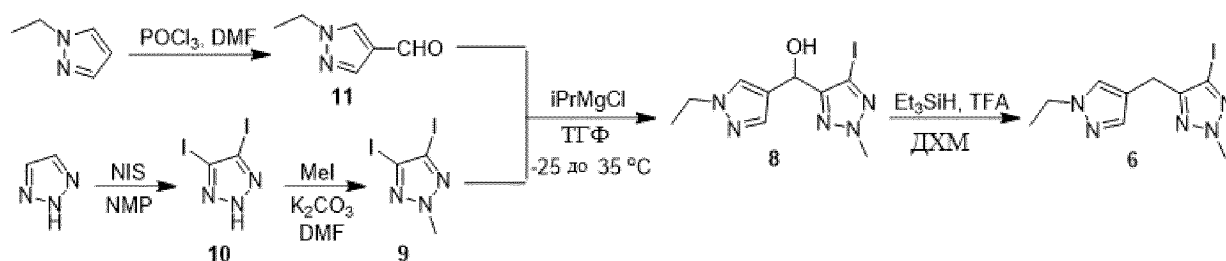
[00541] Примеры и препараты, представленные ниже, дополнительно показывают и иллюстрируют соединения, представленные в настоящем документе, и способы получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения ни в коей мере не ограничен объемом следующих примеров и препаратов. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры можно получить способами, известными специалистам в данной области техники.

Сокращения и аббревиатуры	Полное название/описание
ACN или MeCN	ацетонитрил
ДХМ	дихлорметан
DMF	диметилформамид
EtOAc	этилацетат
IPA	изопропиловый спирт
IPAc	изопропилацетат
MEK	метилэтиловый кетон
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
MIBK	метил- <i>изо</i> -бутиловый кетон
MTBE или TBME	<i>трет</i> -бутил-метиловый эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
DIPEA	диизопропилэтиламин
DIPA	диизопропаноламин

DMA	диметилацетамид
MeOH	метанол
EtOH	этанол
XRPD	порошковая рентгеновская диффракция

Пример 1. Получение соединения 1

Схема 1. Синтез соединения 6.



[00542] Синтез соединения 11. В реактор загружали 1-этил-1H-пиразол (1,50 кг, 15,6 моль) и DMF (4,5 л, 3 объема) при 20~30°C в атмосфере азота. Реактор нагревали до 50~60°C, а затем по каплям добавляли POCl₃ (4,78 кг, 31,2 моль, 2 экв.) при 50~60°C в течение 1-1,5 часа. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре 70~80°C. Затем смесь охлаждали до 15-20°C и медленно по каплям добавляли в воду (7,5 л, 5 об.) при 15-35°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 25~35°C. Затем по каплям добавляли водный раствор NaOH (9 л, 50 масс.%), чтобы довести pH до 6-8 ниже 35°C. Смесь экстрагировали EtOAc (5 об.×3), сушили над Na₂SO₄ (1,0 кг) и концентрировали при 40~50°C с получением неочищенного соединения 11. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле (3X силикагель, 100-200 меш, EtOAc/н-гептан=1:10~1:2) с получением соединения 10 в виде светло-желтого масла (1,52 кг, 98,3%/220 нм, выход 78,6%) с характеристиками ¹H ЯМР, соответствующими подлинному образцу.

[00543] Синтез соединения 10. В реактор емкостью 50 л загружали NMP (12 л, 8 об.) и NIS (12,2 кг, 2,5 экв.) при температуре 20~30°C. Смесь нагревали до 80~85°C, после чего добавляли раствор 2H-1,2,3-триазола (1,5 кг, 1,0 экв.) в NMP (3 л, 2 об.) в течение 1-1,5 ч при 80~85°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1-2 часов при температуре 80~85°C. Затем смесь охлаждали до 20~25°C и выливали в воду (90 л) при

перемешивании при температуре 0~10°C. Затем смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 0~10°C и фильтровали. Влажный осадок на фильтре растирали в воде (15 л) в течение 1-2 часов при температуре 20~25°C и снова фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (5 л) и сушили при 60°C с получением соединения 9 в виде желтого твердого вещества (4,66 кг, 98%/210 нм, 0,2% KF, выход 67%) с характеристиками ¹H ЯМР, соответствующими подлинному образцу.

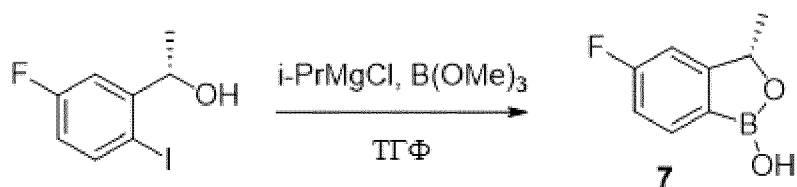
[00544] Синтез соединения 9. В реактор емкостью 100 л загружали 4,5-дийод-2H-1,2,3-триазол (4,6 кг, 1,0 экв.) и DMF (23 л, 5 об.) при температуре 20~25°C. Реакционную смесь охлаждали до -10~0°C в атмосфере N₂. Метилйодид (2,45 кг, 1,2 экв.) добавляли в реактор в течение 1,0 часа при -10~0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2-3 часов при -10~0°C. Затем в реактор добавляли воду (23 л) и EtOAc (23 л) и смесь перемешивали в течение 1,0 часа при 5~15°C. По истечении этого времени смесь фильтровали с последующим отделением водной фазы и экстрагированием EtOAc (23 л). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 л×2) и концентрировали для удаления растворителей до тех пор, пока не оставался объем ~12 л. Смесь нагревали до 55~60°C и медленно добавляли н-гептан (4 л) с последующим перемешиванием в течение 1,0 ч при температуре 55~60°C. На этом этапе смесь охлаждали до 15~20°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали н-гептаном (2 л). Твердые вещества дополнительно очищали хроматографической колонкой с силикагелем (н-гептан/EtOAc=10/1) с получением соединения 8 в виде грязно-белого твердого вещества (2,15 кг, 99,9%/240 нм, выход 45%) с характеристиками по данным ¹H ЯМР, соответствующим подлинному образцу.

[00545] Синтез соединения 8. В реактор объемом 100 л загружали соединение 9 (2,1 кг, 6,27 моль, 1,05 экв.) и ТГФ (17 л) и перемешивали в течение 10~20 минут при 10~20°C в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до -35~-25°C при перемешивании и затем медленно загружали i-PrMgCl (2,99 л, 2 М в ТГФ, 5,98 моль) при температуре -35~-25°C в течение 1 часа. Смесь перемешивали еще 1 час при -10~0°C. Затем в реактор в течение 1-2 часов при -15~0°C медленно загружали раствор соединения 11 (742 г, 5,98 моль) в ТГФ (4 л), и затем смесь перемешивали в течение еще 16 ч при 0~20°C. В этот момент смесь охлаждали до 0~5°C и добавляли водный раствор NH₄Cl (15 кг/15 л воды) при температуре 5~20°C. Добавляли этилацетат (20 л), смесь перемешивали в течение 0,5 часа и разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (10 л). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 масс.%, 20 л). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и температуре 40~45°C до тех пор, пока растворитель не переставал отгоняться. Добавляли гептан (4,2 л × 2) и растворитель снова концентрировали при

пониженном давлении и температуре 40~45°C примерно до 2 об. Добавляли этилацетат (2,1 л) при 40~45°C, а затем гептан (6,3 л) в течение 1 часа при 40~45°C. Смесь охлаждали до 20~25°C в течение 1-2 часов при перемешивании и фильтровали. Твердые вещества сушили в печи при температуре 55~60°C до постоянного веса в течение 20 часов с получением соединения 8 в виде грязно-белого твердого вещества (1,57 кг, 99,4%/220 нм, 98,8 масс.%, выход 79%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,58 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,74 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,07 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 1,33 (t, J = 7,3 Гц, 3H). MS (ESI, m/z): 334 (M + H)⁺.

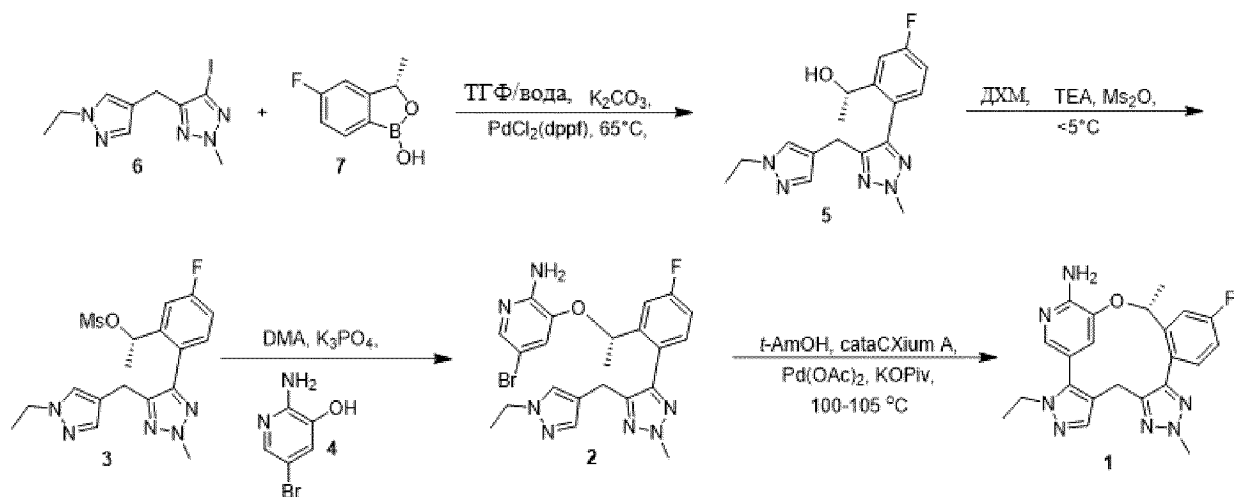
[00546] Синтез соединения 6. Соединение 8 (1,50 кг, 4,5 моль) и ДХМ (15 л, 10 об.) загружали в реактор емкостью 50 л и перемешивали в течение 10~20 минут при 15~20°C. Затем раствор охлаждали до -5~0°C при перемешивании в атмосфере N₂ и медленно загружали Et₃SiH (1,57 кг, 13,5 моль, 3,0 экв.) при -5~5°C в течение 15 мин. После завершения добавления в смесь медленно загружали TFA (2,0 кг, 17,54 моль, 3,9 экв.) в течение 1-1,5 часа при -5~5°C. После завершения добавления смесь перемешивали еще 2 часа при -5~0°C, а затем 16 часов при 0-25°C. По истечении этого времени реакционную смесь промывали водным раствором NaHCO₃ (2,4 кг, 20 кг воды) при температуре 10~20°C. Водную фазу экстрагировали ДХМ (7,5 л). Объединенную органическую фазу промывали водой (12 л). Органическую фазу затем концентрировали при пониженном давлении при 40~45°C до тех пор, пока растворитель не отгоняли. Добавляли MeCN (7,5 л) для получения раствора соединения 6, к которому добавляли н-гептан (7,5 л) при перемешивании в течение 0,5 часа при 15~25°C. Верхний слой н-гептана удаляли, а слой ацетонитрила снова экстрагировали н-гептаном (7,5 л) при перемешивании в течение 0,5 ч при температуре 15~25°C. Верхний слой гептана удаляли, а оставшийся ацетонитриловый раствор соединения 6 концентрировали при 40~45°C до тех пор, пока растворитель не переставал отгоняться. Неочищенный продукт дополнительно очищали на колонке с силикагелем (3 кг силикагеля, 100-200 меш, EtOAc/гептан) с получением соединения 6 в виде светло-коричневого масла. При охлаждении до -10°C в течение 20 часов соединение 6 приняло форму бледно-желтого твердого вещества (1,16 кг, 98,6%/220 нм, 98,6 масс.%, выход 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,46 (t, J = 7,3 Гц, 3H). MS (ESI, m/z): 318 (M + H)⁺.

Схема 2. Синтез соединения 7.



[00547] Синтез соединения 7. В реактор емкостью 100 л загружали ТГФ (33,6 л, 8 объемов) и (S)-1-(5-фтор-2-иодфенил)этан-1-ол (4,2 кг, 1,0 экв.) и снова заполняли N₂. Реактор охлаждали до температуры от -30 до -20°C и добавляли по каплям i-PrMgCl (17,4 л, 2,2 экв., 2 М в ТГФ) в течение 1,5 часа при температуре от -30 до -20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре от -30 до -20°C. B(OMe)₃ (4,10 кг, 2,5 экв.) добавляли в реактор по каплям в течение 1 часа при температуре от -30 до -20°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до температуры от -10 до 0°C и перемешивали еще 2 часа при температуре от -10 до 0°C в атмосфере N₂. Смесь гасили 20 масс.% водн. раствором NH₄Cl (10 об.) при ниже 10°C в атмосфере N₂. Добавляли EtOAc (10 об.) и разделяли, водную фазу снова экстрагировали EtOAc (10 об.) и разделяли. Органические слои объединяли, промывали водой (5 об.) и солевым раствором (5 об.) отдельно. Органические вещества концентрировали при 40-45°C примерно до 2-3 об., дважды меняли на н-гептан (3 об.×2) и концентрировали при 40-45°C с получением неочищенного продукта в виде масла. Добавляли н-гептан (2 объема по отношению к неочищенному продукту), затем нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1-2 часов при 35-40°C, чтобы получить прозрачный раствор. Раствор медленно охлаждали до 15-20°C в течение 1 часа и перемешивали 1-2 часа при 15-20°C. Затем смесь медленно охлаждали до 0°C в течение 2 часов и перемешивали при температуре 0~5°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали охлажденным н-гептаном (0,5 об. по отношению к неочищенному продукту), а собранные твердые вещества сушили в печи при 40-45°C с получением соединения 7 в виде грязно-белого твердого вещества (1,45 кг, 99,8%/220 нм, выход 55,3%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,1, 5,9 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (td, J = 8,1, 4,1 Гц, 1H), 5,19 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Гц, 3H). MS (ESI, m/z): 167 (M + H)⁺.

Схема 3. Синтез соединения 1.



[00548] Синтез соединения 5. В реактор загружали ТГФ (10 об.), воду (1 об.), затем соединение 6 (850,0 г, 2,68 моль, 1 экв.) и соединение 7 (534,0 г, 3,22 моль, 1,2 экв.) при 20~30°C. Твердые вещества полностью растворялись при 20~30°C при перемешивании в течение 15 минут, и добавляли K_2CO_3 (1,11 кг, 3 экв.) порциями в течение 10-15 минут при 20~30°C. Реакционную смесь полностью дополнили азотом и добавили $Pd(dppf)Cl_2$ (78,5 г, 0,04 экв.) одной порцией в атмосфере азота. Реакционную смесь снова полностью наполнили азотом, затем нагрели до 60~65°C и перемешивали при 60~65°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 20~30°C, фильтровали через слой целита толщиной 10 см (2 раза, 2,4 кг целита). Объединенные фильтраты промывали $EtOAc$ (10 об., 21 л) и разделяли. Органическую фазу промывали водой (5 об., 10,5 л) и разделяли. Органическую фазу перемешивали в течение 1 часа при 40-45°C в 5 масс.% водном L-цистеине (2,0 экв., 1,61 кг в 30,6 кг воды) и разделяли. Органическую фазу промывали водой (5 об., 10,5 л) и разделяли. Полученную органическую фазу концентрировали при 45-50°C в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-коричневого масла (2,28 кг). К неочищенному продукту загружали МТВЕ (228 мл, 0,1 об. относительно неочищенного продукта), нагревали до 50°C в течение 15 мин, а затем по каплям в течение 1 ч при 45~50°C добавляли изопропиловый эфир (2,28 л, 1 об.), затем охлаждали до 10°C в течение 2 часов. На выходе получено большое количество твердого вещества, и полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов при 10-15°C. Твердые вещества собирали фильтрованием, сушили в печи при 45°C в течение 16 часов с получением неочищенного соединения 5 в виде бледно-желтого твердого вещества (1,67 кг, 96,3%/220 нм, хиральная чистота >99,9%/220 нм). 1,67 кг неочищенного соединения 5 очищали хроматографией на силикагеле ($EtOAc/n\text{-гептан}=1:1$, 2,5X силикагель, 100-200 меш) с получением соединения 5 в виде грязно-белого твердого вещества (1,58 кг, 99,6%/220 нм, хиральная чистота >99,9%/220 нм, 97,9 масс.%, выход 72%). 1H ЯМР (400

МГц, ДМСО) δ 7,44 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,3, 6,0$ Гц, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 5,25 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 4,86 – 4,68 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,00 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,27 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H). MS (ESI, m/z): 330,20 ($M + H$)⁺.

[00549] В другом примере аналогичную процедуру проводили в двухфазной смеси толуола и воды в соотношении 0,5:2 (2,5 об.) с каталитическим количеством (например, 0,002 моль-экв.) Pd(Amphos)Cl₂ (вместо 0,04 мол. экв. Pd(dppf)₂Cl₂), используемого в качестве катализатора. Фосфат калия (K₃PO₄ · 3 H₂O) заменил карбонат калия (K₂CO₃) 3,0 мол. экв. в качестве основания, а количество используемого соединения 7 составляло 1,02 мол. экв. Улучшенный процесс проводился при 50°C. В конце реакции органический слой фильтровали, обрабатывали активированным углем и концентрировали, а конечный материал кристаллизовали из толуола/гептана/воды с получением соединения 5 с выходом 92% и чистотой 99,9%.

[00550] **Синтез соединения 3.** В реактор объемом 50 л загружали дихлорметан (11,25 л), соединение 5 (750 г, хиральная чистота >99,9%/220 нм) и триэтиламин (920,0 г) при комнатной температуре. (20~30°C). Полученную смесь повторно заполняли азотом и охлаждали до 0°C. К нему по каплям добавляли раствор Ms₂O (793,0 г) в дихлорметане (3,75 л) в течение 45 минут, поддерживая температуру 0~5°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре 0~5°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили охлажденной водой (7,5 л) при температуре 5~15°C и разделяли. Органическую фазу промывали охлажденной водой (3,75 л) и разделяли. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 25~30°C в вакууме примерно до 2 объемов, затем переключали на н-гептан (2,25 л) и концентрировали при 25~30°C в вакууме примерно до 2 объемов соединения 3 в н-гептане. К указанной выше смеси добавляли н-гептан/EtOAc (3,0 л, 10 об./1 об.), смесь суспендировали в течение 1 часа при 0~10°C в атмосфере азота и фильтровали. Осадок на фильтре промывали н-гептаном (1,5 л), сушили в вакууме при 25~30°C в течение 5 часов с получением соединения 3 в виде грязно-белого твердого вещества (845 г, 98,9 масс.%, хиральная чистота 99,98%/220 нм, выход 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (dd, $J = 9,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (td, $J = 8,3, 2,6$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,05 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,40 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). MS (ESI, m/z): 408,20 ($M + H$)⁺.

[00551] В другом примере использовали основание триэтиламина (1,3 мол. экв.), Ms₂O (1,2 мол. экв.) и растворитель дихлорметан (10 об.). Реакционную смесь гасили

водным раствором бикарбоната натрия для удаления избытка Mg_2O , а кристаллизация из дихлорметана/гексана давала выход 98% при 100% чистоте соединения 3.

[00552] **Синтез соединения 2.** Реактор объемом 20 л повторно заполняли азотом, затем загружали DMA (12,6 л) при комнатной температуре (20~25°C). В реактор загружали соединение 4 (390,0 г) и соединение 3 (840,0 г, хиральная чистота 99,98%/220 нм) одной порцией при 20-25°C через поток сухого азота. Реакционную смесь нагревали до 35°C в течение 15 мин. и перемешивали 5-10 мин при температуре 35~40°C до получения прозрачного раствора. В реакционную смесь загружали порошок K_3PO_4 (875,0 г) одной порцией при температуре 35~45°C. После завершения добавления полученную смесь нагревали до 60°C в течение 20 мин и перемешивали при 58~63°C в течение 1,5 ч в потоке сухого азота. Реакционную смесь охлаждали до 25-30°C, фильтровали через целитовый слой (5 см, 1,5 кг) и промывали осадок на фильтре EtOAc (2 л, 2-3 об.). Фильтрат выливали в воду (16,8 л, 20 об.) при 0-10°C, экстрагировали EtOAc (10 л, 12 об.) и разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 л, 6 об.). Объединенные органические фазы промывали водой (5 л×3, 6 об.×3), концентрировали при 50°C в вакууме с получением неочищенного продукта в виде серого твердого вещества (956 г). Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (950 мл, 1 объем по отношению к неочищенному продукту) при 35-40°C, затем по каплям добавляли н-гептан (950 мл, 1 объем по отношению к неочищенному продукту) при 30-40°C более 20 мин. Полученную смесь охлаждали до 20-25°C в течение 30 мин и перемешивали в течение 1 ч при 30-40°C. Некоторые твердые вещества выходили медленно, и к суспензионной смеси при 20-25°C в течение 30 минут по каплям добавляли н-гептан (1,9 л, 2 объема по отношению к неочищенному продукту). Осадки перемешивали при 15-20°C в течение 3 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали н-гептаном (1,5 л) и сушили в печи при 45-50°C в течение 16 часов с получением соединения 2 в виде бледно-желтого твердого вещества (743 г, 98,6%/220 нм, 96,9 масс.%, хиральная чистота 99,98%/220 нм, 0,48% KF, выход 72%) 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,54 (dd, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,22 (td, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,47 (q, J = 6,0 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,02 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3,78 (q, J = 16,1 Гц, 2H), 1,40 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,29 (t, J = 7,3 Гц, 3H). MS (ESI, m/z): 500,30 (M + H)⁺.

[00553] В другом примере был разработан процесс, в котором использовалось соединение 4 (1,1 мол. экв. соединения 3). Калийно-фосфатное основание (K_2PO_4 , 4,1 мол. экв) и DMA (16 об.) заменяли карбонатом цезия (Cs_2CO_3 , 2,2 мол. экв) и NMP (5,6 об.). Реакцию проводили при 20~30°C. После завершения реакции неочищенный продукт

осаждали водой. Затем материал растворяли в этилацетате, промывали водой и обрабатывали активированным углем. Затем продукт кристаллизуют из смеси толуол/этилацетат/гептан, получая соединение 2 с выходом 80% и чистотой 99,9%.

[00554] Синтез соединения 1. В реактор загружали *t*-AmOH (20 об.), соединение 2 (700,0 г, хиральная чистота 99,99%) и пивалат калия (588,0 г). Реакционную смесь полностью заполняли азотом. К реакционной смеси добавляли cataCXium A (120,4 г) и Pd(OAc)₂ (37,8 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали 18 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 30°C, фильтровали через слой целита и промывали осадок на фильтре EtOAc (3 об.). Фильтрат промывали водой (5 об.×2) и разделяли. Верхнюю органическую фазу концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Масло растворяли в EtOAc (27 л), затем добавляли 5 масс.% водного L-цистеина (0,98 кг в 18,6 кг воды), перемешивали в течение 1 часа при 40-45°C и разделяли. Органическую фазу промывали водой (6,75 л) и разделяли. 5 масс.% водный L-цистеин (0,98 кг в 18,6 кг воды) загружали в указанную выше органическую фазу, перемешивали в течение 1 часа при 40-45°C и разделяли. Органическую фазу промывали водой (6,75 л) и разделяли. Органическую фазу концентрировали в вакууме при 45-50°C с получением коричневого твердого вещества (1,12 кг). Неочищенное твердое вещество (1,12 кг) дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/ДХМ (сухая загрузка, 3X, 100-200 меш, EtOAc:ДХМ=1:1), с получением бледно-желтого твердого вещества (1,02 кг). Твердое вещество растворяли в EtOAc (600 мл, 2 об.) при 50~60°C, затем по каплям добавляли *n*-гептан (1,8 л, 6 об.) в течение 50 мин при 50~60°C. Во время добавления вышло большое количество твердых веществ. Полученную суспензию охлаждали до 15-20°C в течение 50 минут и перемешивали в течение 30 минут при 15-20°C. Суспензию концентрировали в вакууме при 45~50°C до 2-3 об. смесь. К указанной выше смеси (2-3 об.) добавляли *n*-гептан (1,2 л, 4 об.), концентрировали в вакууме при 45~50°C до 2-3 об. смеси. Смесь охлаждали до 10-15°C в течение 2 часов, перемешивали при 10-15°C в течение 1 часа и фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали *n*-гептаном (600 мл) и сушили в вакууме при 50°C в течение 20 часов с получением формы 1 соединения 1 в виде грязно-белого твердого вещества (280 г, 99,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (dd, J = 10,3, 2,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,08 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,31 – 5,23 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,78 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 2,98 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Гц, 3H). MS (ESI, m/z): 420,30 (M + H)⁺. Были получены результаты XRPD (ФИГ. 1), TG/DTA (ФИГ. 2), DSC (ФИГ. 3), DVS (ФИГ.

4) и FT-IR (ФИГ. 5) для образца формы 1.

[00555] В другом примере процесс проводили аналогично описанному выше в присутствии примерно 0,02 экв. ацетата палладия, 0,04 экв. CatacXiumA, 3,0 экв. пивалата калия и 8 об. трет-амилового спирта. Кристаллизацию проводили из смеси этилацетат/гептан и суспендировали в толуоле/гептане.

[00556] На этой стадии циклизации можно идентифицировать и/или отделить несколько примесей, включая региоизомер (SP-7), ¹H ЯМР, (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,71 (dd, J=2,5, 10,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,41 - 7,16 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,11 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,89 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,61 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,11 (d, J=15,6 Гц, 1H), 1,77 (d, J=3,3 Гц, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 4H), 1,40 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 2. Получение твердой формы

A. Получение аморфного материала

1. Масса прибл. 700 мг формы 1 соединения 1.
2. Добавьте 10 мл 1,4-диоксана для растворения твердого вещества.
3. Заморозить при прибл. -50°C в течение 2 часов перед сублимационной сушкой в течение ок. 12 часов.
4. Проведите анализ с помощью XRPD на наличие аморфного содержимого.

B. Получение формы 2

1. Используйте 700 мг полученного аморфного материала.
2. Добавьте 10 мл МТВЕ до образования суспензии.
3. Температура суспензии подвергалась циклическому воздействию в шейкере-инкубаторе от температуры окружающей среды до 40°C 4-часовыми циклами в течение 24 часов.
4. Через 24 часа возьмите небольшой образец для анализа XRPD.
5. Были получены результаты XRPD (ФИГ. 7) и TG/DTA (ФИГ. 8) для образца формы 2.

C. Получение формы 3

1. Используйте 700 мг полученного аморфного материала
2. Добавьте 16 мл воды до образования суспензии.
3. Оставьте образец под крышкой на по меньшей мере 24 часа.
4. Температура суспензии подвергалась циклическому воздействию в шейкере-инкубаторе от температуры окружающей среды до 40°C 4-часовыми циклами в течение 24 часов.
5. Через 24 часа возьмите небольшой образец для анализа XRPD.

6. XRPD (ФИГ. 12) и TG/DTA (ФИГ. 13) для образца формы 3.
- D. Получение формы 4
1. Используйте 700 мг полученного аморфного материала
 2. Добавьте 10 мл ацетонитрила до образования суспензии.
 3. Температура суспензии подвергалась циклическому воздействию в шейкере-инкубаторе от температуры окружающей среды до 40°C 4-часовыми циклами в течение 72 часов.
 4. Через 72 часа возьмите небольшой образец для анализа XRPD.
 5. XRPD (ФИГ. 14) и TG/DTA (ФИГ. 15) для образца формы 4.
- E. Получение формы 5
1. Используйте 700 мг полученного аморфного материала
 2. Добавьте 3,5 мл ацетонитрила до образования твердого вещества.
 3. Бисерная мельница при 5500 об./мин. в циклах по 10 периодов по 90 секунд. Этот цикл повторяли восемь раз, общая продолжительность измельчения составила 2 часа.
 4. Проанализируйте возвращенное твердое вещество с помощью XRPD.
 5. Был получен результат XRPD (ФИГ. 16) для образца формы 5.
- F. Получение формы 6
1. Используйте 700 мг полученного аморфного материала.
 2. Добавьте 10 мл 1,4-диоксана для получения твердого вещества.
 3. Температура суспензии подвергалась циклическому воздействию в шейкере-инкубаторе от температуры окружающей среды до 40°C 4-часовыми циклами в течение 72 часов.
 4. Через 72 часа возьмите небольшой образец для анализа XRPD.
 5. Результаты XRPD (ФИГ. 17) и TG/DTA (ФИГ. 18) были получены для образца формы 6.
- G. Получение паттерна 7
1. Используйте 700 мг полученного материала формы 2, используйте стеклянный флакон и распределите твердое вещество по одной из стенок флакона, чтобы получить большую площадь поверхности, чтобы способствовать быстрой десольватации и равномерному распределению твердого вещества.
 2. Поместите флакон в стеклянную печь (Buchi).
 3. Нагрейте образец до 250°C со скоростью нагрева ~20°C/мин в вакууме (~10 мбар).
 4. Как только температура в печи достигнет 250°C, оставьте образец при этой температуре и под вакуумом в течение 6 мин.
 5. Охладите как можно быстрее, используя влажные бумажные полотенца для

охлаждения (примерно 15-20 минут).

6. Возьмите небольшой образец для анализа XRPD.

7. Были получены результаты XRPD (ФИГ. 19), DSC (ФИГ. 20), DVS (ФИГ. 21) и FT-IR (ФИГ. 22) для образца формы 7.

[00557] Во время скрининга твердой формы в большинстве образцов экспериментов по испарению наблюдалось образование масла из-за высокой растворимости. Там, где присутствовали твердые вещества, идентифицировали форму 2 и форму 1. Форма 2 наблюдалась сначала из МТВЕ при проверке растворимости в растворителе, а также в экспериментах с температурным циклом. Однако в этой серии экспериментов форма 2 наблюдалась в другом растворителе, 1-бутаноле, что указывает на то, что форма 2 может быть изоструктурным сольватом.

[00558] В ходе экспериментов с аварийным охлаждением все образцы образовывали масла, и через 7 дней при температуре 2–8°C не наблюдалось никаких твердых веществ, за исключением образца МТВЕ (добавленный объем: 200 мкл), твердое вещество которого вернулось в виде формы 2.

[00559] Для экспериментов по добавлению антирастворителя форму 4 получали из ацетонитрила с гептаном в качестве антирастворителя. Форма 1 также была идентифицирована в экспериментах по добавлению антирастворителя.

[00560] В ходе экспериментов по измельчению каплями растворителя были идентифицированы четыре твердые формы: форма 1, форма 2, форма 3 и новая форма, определенная как форма 5. После процесса измельчения каплями растворителя было обнаружено, что 13 образцов представляют собой масла. Эти образцы сушили в вакууме, как и перед анализом XRPD. 11 образцов, содержащих твердые вещества, после процесса измельчения каплями растворителя были проанализированы с помощью XRPD.

Пример 3. Определение характеристик с помощью монокристаллической рентгеновской дифракции формы 1

[00561] Полную кристаллическую структуру формы 1 собрали и растворяли. См. фиг. 6 для репрезентативного изображения структуры, определенной на основе монокристаллических рентгеновских дифракционных исследований формы 1. Краткое изложение структурных данных для формы 1 соединения 1 представлено в таблице ниже. Форма 1 кристаллизуется в моноклинной системе, пространственная группа $P2_1$ с конечным содержанием R1 $[I > 2\sigma(I)] = 2,85\%$.

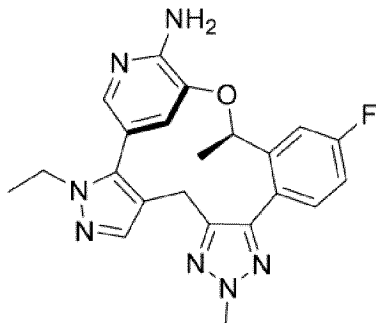
Таблица 2. Кристаллографические параметры и показатели уточнения соединения 1 формы

Параметр	Значение	
Эмпирическая формула	C ₂₂ H ₂₂ FN ₇ O	
Молекулярный вес по формуле соединения	419,46	
Температура/К	100,00	
Кристаллическая система	моноклинная	
Пространственная группа	P2 ₁	
Постоянные решетки	$a = 8,4315(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8,4413(10) \text{ \AA}$	$\beta = 105,5522(7)^\circ$
	$c = 14,9146(2) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Объем	1022,65(2) Å ³	
Z	2	
Плотность (рассчитанная)	1,362 г/см ³	
Коэффициент поглощения	0,783 мм ⁻¹	
F(000)	440	
Размер кристалла/мм ³	0,1 × 0,02 × 0,01	
Излучение	CuKα (λ = 1,54178)	
Диапазон 2θ для сбора данных/°	6,15-149,008	
Диапазоны индекса	-10 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 18	
Собранных отражений	38630	
Независимые отражения	4160 [R _{int} = 0,0446, R _{sigma} = 0,0221]	
Данные/ограниченные/чисто уточняемых параметров	4160/1/289	
Критерий соответствия при F ²	1,074	
Конечные индексы R [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0,0285, wR ₂ = 0,0672	
Конечные R индексы [все данные]	R ₁ = 0,0314, wR ₂ = 0,0687	
Наибольший дифф. пик/ отверстие / e Å ⁻³	0,13/-0,19	
Параметр Флэка	0,04(6)	
$R_1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $; $wR_2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$; $S = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p) \}^{1/2}$.		

[00562] Асимметричная единица формы 1 содержит одну полностью упорядоченную молекулу соединения 1. Анизотропные эллипсоиды атомных смещений для атомов, отличных от водорода, показаны с уровнем вероятности 50%. Атомы водорода

отображаются с произвольно малым радиусом.

[00563] Абсолютную конфигурацию соединения 1 определяли, как показано ниже, с помощью параметра Φ лэка = -0,04(6). См. Parsons, S and Flack, H., *Acta Cryst.* 2004, A60, s61. Хиральный центр имеет конфигурацию R.



Пример 4. Рентгеноструктурное исследование монокристалла формы 7 соединения 1.

[00564] Монокристаллы формы 7 получали путем сначала суспендирования 500 мг амфорного соединения 1 в МТВЕ. Образец подвергали температурному циклированию в шейкере-инкубаторе от температуры окружающей среды до 40°C в течение 4-часовых циклов в течение ок. 20 часов, после чего XRPD подтвердил, что материал превратился в форму 2. Прибл. 100 мг материала формы 2 помещали в сцинтилляционный флакон объемом 5 мл в стеклянную печь Büchi. Образец нагревали до 250°C со скоростью нагрева 20°C/мин. Образец выдерживали при 250°C в течение 6 минут, а затем как можно быстрее охлаждали до комнатной температуры, используя влажные бумажные полотенца и ацетон для облегчения охлаждения. Аликвоту анализировали с помощью XRPD и подтвердили образование формы 7.

[00565] Полную кристаллическую структуру формы 7 собрали и растворяли. См. **ФИГ. 23** для репрезентативного изображения структуры, определенной на основе монокристаллических рентгеновских дифракционных исследований формы 1. Краткое изложение структурных данных для формы 7 соединения 1 представлено в таблице ниже. Форма 7 кристаллизуется в ромбической системе, пространственная группа $P2_12_12_1$ с конечным R1 [$I > 2\sigma(I)$] = 2,61%.

Таблица 3. Кристаллографические параметры и показатели уточнения соединения 1 формы 7

Параметр	Значение
Эмпирическая формула	C ₂₂ H ₂₂ FN ₇ O
Молекулярный вес по формуле соединения	419,47
Температура/К	100,00

Параметр	Значение	
Кристаллическая система	Орторомбическая	
Пространственная группа	$P2_12_12_1$	
Постоянные решетки	$a = 7,9541(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 14,8228(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 18,0158(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Объем	$2124,10(5) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	$1,312 \text{ г/м}^3$	
Коэффициент поглощения	$0,754 \text{ мм}^{-1}$	
F(000)	880	
Размер кристалла/мм ³	$0,16 \times 0,12 \times 0,08$	
Излучение	CuK α ($\lambda = 1,54178$)	
Диапазон 2 Θ для сбора данных/°	7,724-144,218	
Диапазоны индекса	$-9 \leq h \leq 9, -18 \leq k \leq 17, -22 \leq l \leq 22$	
Собранных отражений	64015	
Независимые отражения	4177 [$R_{\text{int}} = 0,0325, R_{\text{sigma}} = 0,0118$]	
Данные/ограниченные/чисто уточняемых параметров	4177/0/291	
Критерий соответствия при F ²	1,053	
Конечные индексы R [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0261, wR_2 = 0,0677$	
Конечные R индексы [все данные]	$R_1 = 0,0266, wR_2 = 0,0684$	
Наибольший дифф. пик/ отверстие / e \AA^{-3}	0,27/-0,19	
Параметр Флэка	0,01(3)	
$R_1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $; $wR_2 = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $S = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$.		

[00566] Асимметричная единица формы 7 содержит одну полностью упорядоченную молекулу соединения 1. Анизотропные эллипсоиды атомных смещений для атомов, отличных от атомов водорода, показаны на уровне вероятности 50%. Атомы водорода отображаются с произвольно малым радиусом.

[00567] Абсолютную конфигурацию соединения 1 определяли, как показано ниже, с помощью параметра Флэка = -0,01(3). См. Parsons, S and Flack, H., *Acta Cryst.* 2004, A60, s61. Хиральный центр имеет конфигурацию R.

Пример 5. Исследования стабильности

[00568] *Форма 1 соединения 1: способ.* Около 10 мг формы 1 соединения 1 помещали во флакон емкостью 2 мл и хранили в течение 7 дней при следующих условиях: А) 40°C/75% относительной влажности (открытый флакон); В) 25°C/60 % относительной влажности (открытый флакон); С) 80°C (закрытый флакон). Твердые вещества анализировали с помощью XRPD и подвергали ВЭЖХ.

[00569] *Форма 1 соединения 1: результаты.* О ВЭЖХ-анализе трех образцов соединения 1, образец 1 после хранения при 40°C/75% относительной влажности (открытый флакон), 25°C/60% относительной влажности (открытый флакон) и 80°C (закрытый флакон), в течение одной недели показал высокую чистоту (>99,5%) во всех образцах. Результаты ВЭЖХ-анализа 7-дневных исследований стабильности, выполненных для формы 1 соединения 1, можно найти в таблице ниже. Форма 1 стабильна во всех тестируемых условиях.

Таблица 4. Результаты ВЭЖХ-анализа 7-дневных исследований стабильности, выполненных для формы 1 соединения 1

Условия (7 дней)	% чистоты посредством ВЭЖХ
40°C/75 %RH (открытый флакон)	99,66
25°C/60 %RH (открытый флакон)	99,58
80°C (герметичный флакон)	99,58

[00570] *Форма 2 соединения 1. Способ.* Порции формы 1 соединения 1 (10 мг) помещали во флаконы емкостью 1,5 мл. Один флакон хранили в течение 7 дней при каждом из следующих условий: А) 40°C/75% RH (открытый флакон); В) 25°C/60% RH (открытый флакон); С) 80°C (герметичный флакон). Твердые вещества анализировали с помощью XRPD и подвергали ВЭЖХ.

[00571] *Форма 2 соединения 1. Полученные результаты.* Увеличенная форма 2 оказалась стабильной при 40°C/75% RH и 25°C/60% RH в течение 7 дней, поскольку дифрактограмма соответствовала дифрактограмме формы 2. Однако для образца С, хранившегося при 80°C, дифрактограмма соответствует таковой для формы 7.

Пример 6. Испытание на сжатие при 100 и 250 МПа.

[00572] Приблизительно 100 мг формы 1 соединения 1 поместили внутрь ИК-Фурье-пресса, приложили давление 100 МПа и выдерживали в течение 60 секунд. Полученный материал анализировали с помощью XRPD.

[00573] Примерно 100 мг формы 1 соединения 1 поместили внутрь аппарата

компрессионного зажима. Этот аппарат поместили внутрь компрессионного зажима, приложили давление 250 МПа и удерживали в течение 60 секунд. Полученный материал анализировали с помощью XRPD.

[00574] Дифрактограммы обоих образцов после испытаний на сжатие показали более широкие пики из-за искажения кристаллической решетки. Никаких изменений кристаллической формы не наблюдалось. Форма 1 стабильна при давлении 100 МПа и 250 МПа в течение 60 секунд.

[00575] Термограммы DSC теста после сжатия формы 1 при давлении образцов 100 и 250 МПа соответственно показали плавный экзотермический эффект с началом при бл. 255-260°C до плавления, с началом при бл. 275°C, связанным с экзотермическим разложением, усиленным разрушением решетки, с последующим эндотермическим разложением. Это соответствует наличию формы 1.

[00576] Модулированные термограммы DSC формы 1 после испытательного образца на сжатие 100 МПа показали эндотермическое событие в следе нереверсивного теплового потока с начальной температурой при бл. 265°C и эндотермическое событие в следе реверсивного теплового потока с начальной температурой при бл. 268°C. Ни в одном из следов этого образца не наблюдалось экзотермических явлений. Признаков аморфного содержимого в материале не обнаружено.

[00577] Модулированные термограммы DSC формы 1 после испытательного образца на сжатие 250 МПа показали эндотермическое событие в следе нереверсивного теплового потока с начальной температурой при бл. 266°C и эндотермическое событие в следе реверсивного теплового потока с начальной температурой при бл. 266°C. Ни в одном из следов этого образца не наблюдалось экзотермических явлений. Признаков аморфного содержимого в материале не обнаружено.

Пример 7. Конкурентная суспензия с формами 1 и 7

А. Конкурентное разжижение при комнатной температуре и 80°C.

[00578] Конкурентные эксперименты с суспензиями формы 1 и формы 7 проводили в 4 растворителях при комнатной температуре и при повышенной температуре (80°C). Приблизительно 25 мг каждой формы в смеси в соотношении 1:1 масс./масс. суспендировали в выбранных растворителях и перемешивали в течение при бл. всего пяти дней. Полученный материал был повторно проанализирован с помощью XRPD для установления формы. См. таблицу ниже для условий растворителя.

Таблица 5. Растворители, использованные в конкурентном исследовании суспензий, применялись при комнатной температуре и 80°C.

Температура (°C)	Антирастворитель (500 мкл)	Растворитель 1	Растворитель 2	Растворитель 3	Растворитель 4
25 (к.т)	н-гептан	Этанол (40 мкл)	Ацетон (40 мкл)	Этилацетат (40 мкл)	тетрагидрофуран (40 мкл)
80	н-Октан	2-Бутанол (40 мкл) + (40 мкл)	Метилизобутилкетон (40 мкл) + (40 мкл)	Изопропилацетат (40 мкл) + (40 мкл)	1,2-Диметоксиэтан (40 мкл) + (40 мкл)

[00579] Конкурентное суспендирование при комнатной температуре показало полное превращение в форму 1 после 48 часов перемешивания при комнатной температуре для всех растворителей, проверенных по данным XRPD.

[00580] Конкурентное суспендирование при 80°C показало полное превращение в форму 7 через пять дней нагревания при 80°C для всех растворителей, проверенных по данным XRPD.

В. Конкурентное суспендирование при 40°C и 60°C.

[00581] Конкурентные эксперименты с суспензиями формы 1 и формы 7 были проведены в 4 растворителях при 40 и 60°C с целью сузить диапазон температур перехода. Приблизительно 25 мг каждой формы в смеси в соотношении 1:1 масс./масс. суспендировали в выбранных растворителях и перемешивали в течение прибл. десяти дней. Полученный материал был повторно проанализирован с помощью XRPD для установления формы. См. таблицу ниже для условий растворителя.

Таблица 6. Растворители, использованные в конкурентном исследовании суспензий, применялись при 40 и 60°C.

Температура (°C)	Антирастворитель (500 мкл)	Растворитель 1 (100 мкл)	Растворитель 2 (100 мкл)	Растворитель 3 (100 мкл)	Растворитель 4 (100 мкл)
40	н-октан	2-бутанол	Метилизобутилкетон	Изопропилацетат	1,2-диметоксиэтан
60	н-октан	2-бутанол	Метилизобутилкетон	Изопропилацетат	1,2-диметоксиэтан

[00582] Конкурентное суспендирование при 40°C показало, что это смесь форм 1 и 7 через десять дней при 40°C для всех растворителей, проверенных по данным XRPD.

[00583] Конкурентное суспендирование при 60°C показало, что это смесь форм 1 и 7 через десять дней при 60°C для всех растворителей, проверенных по данным XRPD.

С. Конкурентное суспендирование при 40°C и 60°C с предварительным измельчением.

[00584] Конкурентные эксперименты с суспензиями формы 1 и формы 7 проводили в двух растворителях при 40 и 60°C с предварительным измельчением. Приблизительные

120 мг смеси каждой формы 1:1 масс./масс. растирали с помощью ступки и пестика в течение минуты до образования твердой смеси. Небольшую часть этой смеси анализировали с помощью XRPD для подтверждения наличия твердой смеси. Прибл. 30 мг этой смеси взвешивали в четырех отдельных флаконах по 4 мл, предварительно нагретых до 40 или 60°C соответственно, и к смеси добавляли соответствующий растворитель с образованием суспензии. В этих экспериментах антирастворитель не использовался. Суспензии нагревали до 40 или 60°C соответственно в течение пяти суток. Полученный материал был повторно проанализирован с помощью XRPD для установления формы. См. таблицу ниже для условий растворителя.

Таблица 7. Растворители, использованные в конкурентном исследовании суспензий, применялись при 40 и 60°C.

Температура (°C)	Растворитель 1 (1200 мкл)	Растворитель 2 (800 мкл)
40	2-бутанол	метилизобутилкетон
60	2-бутанол	метилизобутилкетон

[00585] Анализ XRPD подтвердил образование твердой смеси формы 1 и формы 7 после одной минуты измельчения.

[00586] Конкурентное суспендирование при 40°C показало полное превращение в форму 1 через пять дней при 40°C для всех растворителей, проверенных по данным XRPD.

[00587] Конкурентное суспендирование при 60°C показало полное превращение в форму 1 после пяти дней нагревания при 60°C для эксперимента, проведенного в 2-бутаноле, однако в эксперименте с метилизобутилкетонем на дифрактограмме полученного твердого вещества через пять дней указано следующее: по-прежнему представляла собой смесь формы 1 и формы 7 согласно XRPD.

Пример 8. Получение и определение характеристик формы А безилатной соли соединения 1.

[00588] Приблизительно 60 мг формы 1 свободного основания соединения 1 взвешивали во флаконе емкостью 20 мл. Для полного растворения материала добавляли порцию 2-метил-ТГФ объемом 600 мкл, а затем 1,1 эквивалента водного 1 М раствора бензолсульфоновой кислоты. Затем смесь перемешивали вручную и оставляли незакрытой, чтобы растворитель испарился при температуре окружающей среды. Твердые вещества, полученные после выпаривания, извлекали и анализировали, как описано ниже.

[00589] Анализ XRPD (фиг. 24) образца показал, что безилатная соль была успешно воспроизведена. Спектры ¹H ЯМР и ¹⁹F ЯМР формы А безилатной соли соединения 1 подтвердили образование соли (например, сигнал ¹⁹F наблюдался при примерно -111 ppm)

и сохранение связующей связи соединения 1. По данным ВЭЖХ чистота формы А содержание безилатной соли соединения 1 составляло 99,9%.

[00590] При анализе ТГ (фиг. 25) наблюдались две потери веса. Первое значение 2,8% при нагревании от около 25°C до около 125°C, скорее всего, связано с потерей 1 экв. воды, а второе 1,2% при нагревании от около 125°C до около 275°C, что объясняется разложением. Этот результат позволяет предположить, что материал представляет собой моногидрат. На кривой DSC (фиг. 25) наблюдался эндотермический эффект плавления с началом 119,2°C. В первом цикле нагревания при анализе DSC (фиг. 26) наблюдался эндотермический эффект плавления с начальной температурой около 128°C (18,6 Дж/г) и/или пиковой температурой около 136°C.

[00591] При анализе DVS (фиг. 27) наблюдалось изменение веса на 2% между сухостью и относительной влажностью 90%, что указывает на то, что материал является гигроскопичным. Однако в ходе этого эксперимента моногидратная вода не была потеряна полностью. Дифрактограммы XRPD показали, что форма А безилатной соли соединения 1 сохраняла во время DVS-анализа ту же самую кристаллическую форму.

[00592] Исследования стабильности показали, что форма А безилатной соли соединения 1 физически стабильна при 40°C и относительной влажности 75% в течение 7 дней. Никаких изменений формы с помощью XRPD не наблюдалось.

Пример 9. Определение характеристик формы А фосфатной соли соединения 1

[00593] Форму А фосфатной соли соединения 1, идентифицированную при первичном скрининге соли, анализировали с помощью XRPD (фиг. 28). Спектры ¹H-ЯМР и ³¹P-ЯМР формы А фосфатной соли соединения 1 подтвердили образование соли (например, сигнал ³¹F, наблюдаемый при примерно 0,9 ppm) и сохранение связующей способности соединения 1.

[00594] В ТГ-анализе (фиг. 29) фосфатной соли наблюдалась потеря массы 5,8% (что эквивалентно около 0,4 экв. 2-метил-ТГФ или около 1,8 экв. воды) при нагревании от около 25°C до около 175°C. На кривой DSC (фиг. 29) разложение наблюдалось при температуре выше 200°C.

Пример 10. Определение характеристик твердой формы

Порошковый рентгеноструктурный анализ (XRPD)

[00595] Стандартные условия: анализ XRPD проводился на PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканируя образцы между 3 и 35° 2θ. Материал осторожно измельчали, чтобы освободить агломераты, и загружали на многолучный планшет с майларовой полимерной пленкой для поддержки образца. Затем многолучный планшет помещали в дифрактометр и анализировали с использованием Cu K-излучения ($\alpha_1 \lambda =$

1,54060 Å; $\alpha_2 = 1,54443$ Å; $\beta = 1,39225$ Å; соотношение $\alpha_1 : \alpha_2 = 0,5$), работающего в режиме пропуска (размер стадии $0,0130^\circ 2\theta$, время стадии 18,87 с) при настройках генератора 40 кВ/40 мА. Визуализацию данных и создание изображений осуществляли с помощью настольного приложения HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017).

[00596] *Эксперименты с переменной температурой:* VT-XRPD анализ выполняли на многоцелевом дифрактометре Philips X'Pert Pro, оснащенный камерой для температурных испытаний. Образцы сканировали в диапазоне от 4 до $35,99^\circ 2\theta$ с использованием Cu K-излучения ($\alpha_1 \lambda = 1,54060$ Å; $\alpha_2 = 1,54443$ Å; $\beta = 1,39225$ Å; соотношение $\alpha_1 : \alpha_2 = 0,5$) в геометрии Брэгга-Брентано (размер стадии $0,008^\circ 2\theta$) с использованием настроек генератора 40 кВ/40 мА. Измерения проводились следующим образом: 1) начальное сканирование при 30°C ; 2) нагревание до 30°C со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, выдерживание 5 минут, сканирование; 3) нагревание до 150°C со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, выдерживание 5 минут, сканирование; 4) нагревание до 225°C со скоростью $5^\circ\text{C}/\text{мин}$, выдерживание 5 минут, сканирование; 5) нагревание до 300°C со скоростью $5^\circ\text{C}/\text{мин}$, выдерживание 5 минут, сканирование; 6) охлаждение до 30°C со скоростью $-10^\circ\text{C}/\text{мин}$, сканирование.

Монокристаллическая рентгеновская дифракция (SCXRD)

[00597] Данные собирали на дифрактометре Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD, оснащенный охлаждающим устройством Oxford Cryosystems Cobra. Данные были собраны с использованием CuK α -излучения. Структуры обычно решались с использованием программ SHELXS или SHELXD и уточнялись с помощью программы SHELXL как части пакета Bruker AXS SHELXTL (V6.10). Если не указано иное, атомы водорода, присоединенные к углероду, располагались геометрически и допускались для уточнения с помощью параметра ездового изотропного смещения. Атомы водорода, присоединенные к гетероатому, располагались в разном синтезе Фурье и могли свободно уточняться с параметром изотропного смещения.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

[00598] Эксперименты по ЯМР проведены на спектрометре Bruker AVIIIHD, оснащенный криозондом PRODIGY, работающим на частоте 500,23 МГц для протонов. Эксперименты проводились в дейтерированном диметилсульфоксиде, и каждый образец готовился до прилб. концентрации 10 мМ.

Инфракрасная спектроскопия (ATR-FTIR)

[00599] Инфракрасную спектроскопию проводили на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество материала помещали в центр планшета спектрометра и получали спектры при следующих параметрах: Разрешение: 4 см^{-1} ; Время фонового сканирования: 16 сканирований; Время сканирования образца: 16 сканирований; Сбор данных: от 4000 до 400

см⁻¹; Спектр результата: Пропускание; Программное обеспечение: OPUS версия 6.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

[00600] Приблизительно 1-5 мг материала взвешивали в алюминиевом поддоне DSC и негерметично закрывали алюминиевой крышкой. Затем чашу с образцом загружали в дифференциальный сканирующий калориметр TA Instruments Discovery DSC 2500, оснащенный охладителем RC90. Образец и эталон нагревали до 300°C со скоростью сканирования 10°C/мин и контролировали полученную в результате реакцию теплового потока. Образец повторно охлаждали до 20°C, а затем снова нагревали до 300°C, все со скоростью 10°C/мин. В качестве продувочного газа использовали азот со скоростью потока 50 см³/мин.

Термогравиметрический/дифференциальный термический анализ (TG/DTA)

[00601] Примерно 5-10 мг материала отвешивали в открытый алюминиевый поддон и загружали в синхронный термогравиметрический/дифференциальный термический Анализ (TG/DTA) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10°C/мин. от 20°C до 400°C, в течение этого времени регистрировали изменение массы образца наряду с любыми дифференциальными тепловыми явлениями (DTA). В качестве продувочного газа использовался азот со скоростью потока 300 см³/мин.

Термогравиметрический анализ/ дифференциальная сканирующая калориметрия (TGA/DSC)

[00602] Примерно 5-10 мг материала добавляли в предварительно тарированный открытый алюминиевый поддон и загружали в автоматический DSC TA Instruments Discovery SDT 650 - одновременный DSC и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10°C/мин от 30°C до 400°C, в течение этого времени регистрировали изменение веса образца вместе с реакцией теплового потока (DSC). В качестве продувочного газа для образца использовался азот со скоростью потока 200 см³/мин.

Динамическая сорбция паров (DVS)

[00603] Примерно 10-20 мг образца помещали в сетчатый поддон для балансировки сорбции паров и загружали в весы для динамической сорбции паров DVS Advantage компании Surface Measurement Systems. Образец подвергали нарастанию профиля относительной влажности (RH) от 40 до 90% с шагом 10%, поддерживая образец на каждой стадии до достижения стабильной массы (dm/dt 0,004%, минимальная продолжительность стадии 30 минут, максимальная продолжительность стадии 500 минут) при 25°C. После завершения цикла сорбции образец сушили, используя ту же процедуру, до относительной влажности 0%, а затем осуществляли второй цикл сорбции обратно до относительной

влажности 40%. Выполняли два цикла. На график наносили изменение массы во время циклов сорбции/десорбции, что позволило определить гигроскопичность образца. Затем проводили анализ XRPD любого оставшегося твердого вещества.

Пример 11. Получение таблеток соединения 1

[00604] Общее описание стадий процесса производства таблеток соединения 1 представлено ниже.

[00605] Лекарственное вещество соединения 1 и каждое вспомогательное вещество взвешивают и дозируют в соответствии с рецептурой партии. Внутригранулярные вспомогательные вещества (маннит, силикатная микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гликолят натрия крахмала) подвергают скринингу с лекарственным веществом соединения 1 на предмет разделения и затем смешивают для получения исходной смеси перед грануляцией. Стеарат магния просеивают, объединяют со смесью для предварительной грануляции и перемешивают. Полученную конечную смесь для предварительной грануляции затем пропускают через роликовый компактор и перемешивают для получения гранул соединения 1.

[00606] Гранулы соединения 1 подвергают скринингу с экстрагранулярными вспомогательными веществами (маннитом и гликолятом крахмала натрия) и смешивают. Стеарат магния просеивают, объединяют с экстрагранулированной смесью и смешивают для получения конечной смеси соединения 1.

[00607] Конечную смесь соединения 1 переносят в автоматизированный таблеточный пресс, предназначенный для производства таблеток соединения 1 соответствующей формы, размера и веса. На протяжении всего процесса прессования таблетки отбираются и проверяются на вес, внешний вид, толщину, твердость и хрупкость. Полученные таблетки перед нанесением пленочного покрытия пропускают через пылеуловитель и металлическую решетку.

[00608] Водную суспензию Opadry® Pink II готовят и распыляют на таблетки в дражировочном котле до достижения целевого прироста массы. Средняя масса таблеток контролируется на протяжении всего процесса нанесения покрытия, чтобы обеспечить надлежащий контроль массы и достижение конечной точки нанесения покрытия.

[00609] Партию соединения 1, уплотненную валками, изготавливали по формуле и условиям, указанным в следующей таблице.

Таблица 8. Гранулярный состав соединения 1

Материал	%масс./масс
Размер партии, г	300,1

Соединение 1	30,03 ¹
маннит (Pearlitol 200SD)	43,22
силикатированная микрокристаллическая целлюлоза	22,00
крахмалгликолят натрия	2,50
НПС (Klucel EXF)	2,00
стеарат магния	0,25
ВСЕГО	100,00

¹Эффективность скорректирована на основе анализа 99,9%

[00610] Две партии конечной смеси соединения 1 были изготовлены по формуле и условиям, указанным в следующей таблице, для производства таблеток соединения 1 по 5 мг и 25 мг соответственно.

Таблица 9. Формулы таблетки соединения 1

Доза	5 мг		25 мг	
	Размер партии, г	300,0	144,0	
Материал	%масс./масс	мг/табл.	%масс./масс	мг/табл.
Гранулы соединения 1, 30%	16,67	16,67	55,55	83,33
маннит (Pearlitol 200SD)	79,83	79,83	40,95	61,43
крахмалгликолят натрия	2,50	2,50	2,50	3,75
стеарат магния	1,00	1,00	1,00	1,50
ВСЕГО	100,00	100,00	100,00	150,00

[00611] Количественный состав таблеток соединения 1 по 5 мг и 25 мг представлен в следующей таблице.

Таблица 10. Композиция таблеток соединения 1, 5 мг и 25 мг

Компонент		Целевое количество (мг/таблетка)	
		5 мг	25 мг
Лекарственное вещество соединения 1 ^a		5,00	25,00
маннит ^a		87,04	97,47
силикатированная микрокристаллическая целлюлоза		3,67	18,33

гидроксипропилцеллюлоза		0,33	1,67
крахмалгликолят натрия		2,92	5,83
стеарат магния		1,04	1,71
Opadry II Pink		4,00	6,00
Очищенная вода ^b		qs	qs
Всего		104,00	156,01

a Количество лекарственного вещества и маннита может корректироваться в зависимости от активности лекарственного вещества.

b Удалено во время обработки.

qs: достаточное количество

Пример 12. Исследования стабильности соединения 1

[00612] Исследование стабильности было проведено для соединения 1 (формы 1) при трех условиях хранения: (1) $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, относительная влажность окружающей среды (RH), данные собраны через 0 и 1 месяц; (2) $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, относительная влажность $60\% \pm 5\%$, данные собраны через 0, 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев; и (3) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, относительная влажность $75\% \pm 5\%$, данные собраны через 0, 1, 3 и 6 месяцев.

[00613] Результаты стабильности продемонстрировали химическую и физическую стабильность соединения 1, хранившегося в течение 12 месяцев при предлагаемых долгосрочных условиях $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\%$ относительной влажности и 6 месяцев при ускоренном условии $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ относительной влажности. Никаких значимых изменений в описании, анализе, родственных веществах, содержании воды, полиморфной форме и хиральной чистоте не наблюдалось. Все результаты соответствовали критериям приемлемости (например, чистота лекарственного вещества: по меньшей мере 97%, отдельные примеси: каждый менее или равен 0,2% по площади, общее количество примесей: менее или равно 2,0%, энантиомерная чистота: по меньшей мере 99,5%, твердая форма: форма 1) во все моменты времени.

Пример 13. Получение таблеток соединения 1

[00614] Общее описание стадий другого процесса производства таблеток соединения 1 представлено ниже.

[00615] Соединение 1 и каждое вспомогательное вещество взвешивают и дозируют в соответствии с рецептурой партии. Маннит, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гликолят натрия крахмала просеивают с соединением 1 через сито 20 меш для осаждения и затем смешивают с образованием исходной смеси. Стеарат магния просеивают, объединяют с исходной смесью и

перемешивают для получения конечной смеси.

[00616] Окончательную смесь переносят в автоматизированный таблеточный пресс, предназначенный для изготовления таблеток соответствующей формы, размера и веса. На протяжении всего процесса прессования таблетки отбираются и проверяются на вес, внешний вид, толщину, твердость и хрупкость. Полученные таблетки перед нанесением пленочного покрытия пропускают через пылеуловитель и металлическую решетку.

[00617] Водную суспензию Opadry® Pink II готовят и распыляют на таблетки в дражировочном котле до достижения целевого прироста массы (4%). Средняя масса таблеток контролируется на протяжении всего процесса нанесения покрытия, чтобы обеспечить надлежащий контроль массы и достижение конечной точки нанесения покрытия.

[00618] Состав разработан как пропорциональный дозе. Обычную смесь прессуют в таблетки разной концентрации (например, 25 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг). Иллюстративная композиция и состав таблеток соединения 1 указаны в следующей таблице.

Таблица 11. Состав таблеток соединения 1 (множественные дозировки)

Компонент	Количество (%)	Количество на таблетку (мг)			
		25 мг	50 мг	75 мг	100 мг
	масс./масс %	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка
Соединение 1 ^a	16,67	25,0	50,0	75,0	100,0
высушенный распылением маннит (PEARLITOL SD200) ^b	64,97	97,5	194,9	292,4	389,9
силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (PROSOLV SMCC 90)	12,22	18,3	36,7	55,0	73,3
гидроксипропилцеллюлоза (KLUCEL EXF PHARM)	1,11	1,7	3,3	5,0	6,7
крахмалгликолят натрия (EXPLOTAB)	3,89	5,8	11,7	17,5	23,3
стеарат магния (HYQUAL 2257)	1,14	1,7	3,4	5,1	6,8
Вес сердцевинки таблетки	100	150,0	300,0	450,0	600,0

Система полного пленочного покрытия Opadry 03K140041 Pink ^c	4,0	6,0	12,0	18,0	24,0
Очищенная вода ^d	qs	qs	qs	qs	qs
Общий вес таблетки	104	156,0	312,0	468,0	624,0

^a Не включает коэффициент активности лекарственного вещества, который применяется при производстве

^b Содержание лекарственного вещества соединения 1 и маннита корректируется с учетом эффективности активного ингредиента

^c Нефункциональное косметическое пленочное покрытие, содержание твердых веществ в суспензии покрытия 15%, добавленное для целевого теоретического прироста массы в 4%

^d Удалено во время изготовления

qs: достаточное количество

Пример 14. Исследования стабильности таблеток соединения 1

[00619] Исследование стабильности было проведено для таблеток соединения 1 при различных условиях хранения.

[00620] *Результаты для таблиц, полученных как описано в примере 11: Результаты демонстрируют химическую и физическую стабильность таблеток соединения 1 при хранении в течение 12 месяцев при длительном состоянии ICH 25°C ± 2°C/60% ± 5% RH и при промежуточном состоянии ICH 30°C ± 2°C/65% ± 5% RH, а также 6 месяцев при ускоренном состоянии ICH 40°C ± 2°C/75% ± 5% RH. Никаких значимых изменений в описании, продуктах анализа и разложения, хиральной чистоте, содержании воды и растворении не наблюдалось.*

[00621] Результаты демонстрируют химическую и физическую стабильность таблеток соединения 1 при хранении в течение 12 месяцев при длительном состоянии ICH 30°C ± 2°C/65% ± 5% RH, а также 6 месяцев при ускоренном состоянии ICH 40°C ± 2°C/75% ± 5% RH. Никаких значимых изменений в описании, продуктах анализа и разложения, содержании воды и растворении не наблюдалось.

[00622] Все результаты соответствовали критериям приемлемости (например, чистота лекарственного средства: по меньшей мере 90%, отдельный продукт разложения: каждый менее или равен 0,3% по площади, общее количество продуктов разложения: менее или равно 3,0%, энантиомерная чистота: по меньшей мере 99,5%) во все моменты времени.

[00623] *Результаты для таблиц получены как описано в примере 13: Результаты демонстрируют химическую и физическую стабильность таблеток соединения*

1 при хранении до 6 месяцев в условиях длительного ИСН $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\%$ относительной влажности, а также в ускоренном условии ИСН $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ относительной влажности. Никаких значимых изменений в описании, продуктах анализа и разложения, хиральной чистоте, содержании воды и растворении не наблюдалось.

[00624] Результаты демонстрируют химическую и физическую стабильность таблеток соединения 1 при хранении до 3 месяцев в условиях длительного ИСН $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\%$ относительной влажности, а также в ускоренном условии ИСН $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ относительной влажности. Никаких значимых изменений в описании, продуктах анализа и разложения, содержании воды и растворении не наблюдалось.

[00625] Все результаты соответствовали критериям приемлемости (например, чистота лекарственного средства: по меньшей мере 90%, отдельный продукт разложения: каждый менее или равен 0,3% по площади, общее количество продуктов разложения: менее или равно 3,0%, энантиомерная чистота: по меньшей мере 99,5%) во все моменты времени.

Пример 15. Размер частиц соединения 1

[00626] *Мокрое измельчение:* Во время кристаллизации соединения 1 можно использовать мокрое измельчение, чтобы контролировать распределение частиц по размерам образовавшегося материала. Как правило, мельница мокрого типа IKA Works, оснащенная блоком роторов-статоров 2P/4M, подсоединяется к технологическому резервуару. Мокрая мельница работает на такой скорости, что желаемый размер частиц (*например*, $D_{50} \sim 50\text{-}100$ микрон, $D_{10} > 10$ микрон, $D_{90} < 150$ микрон) может быть достигнут примерно после 25 проходов через мокрую мельницу. Время измельчения можно сократить или увеличить, изменяя обороты в минуту, при которых работает мельница. Важно отметить, что материал по своей природе рыхлый, и при неправильной настройке его можно слишком измельчить. После завершения измельчения материал фильтруют и сушат при осторожном перемешивании в сушильном фильтре.

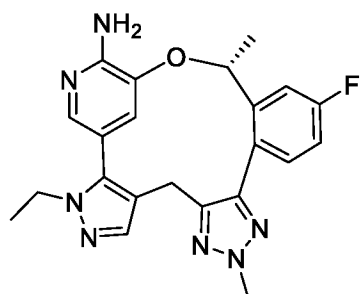
[00627] *Определение размера частиц:* Размер частиц измельченных образцов определяют путем фильтрации образца из реакционной смеси и суспендирования образца в соответствующем диспергаторе. Подходящим диспергатором для соединения 1 является вода с небольшим количеством дополнительного поверхностно-активного вещества, такого как Triton X. Затем можно измерить гранулометрический состав материала, используя такой прибор, как мастерсайз Malvern 3000, или что-то подобное.

[00628] Хотя в данном документе были показаны и описаны примерные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера.

Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут понятны специалистам в данной области техники без отступления от раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы описанным в данном документе вариантам осуществления могут быть использованы при реализации объекта изобретения, представленного в настоящем документе. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем заявленного объекта изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма, содержащая соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



(I).

2. Твердая форма по п. 1, которая является кристаллической.
3. Твердая форма по п. 1 или п. 2, содержащая свободное основание соединения по формуле (I).
4. Твердая форма по п. 3, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно 10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и $25,2^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$.
5. Твердая форма по п. 4, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно 10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и $25,2^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$.
6. Твердая форма по п. 5, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно 10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и $25,2^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$.
7. Твердая форма по п. 4, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 10,7, 15,0 и $21,2^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$.
8. Твердая форма по п. 7, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно 17,4 и $21,3^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$.
9. Твердая форма по п. 8, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно 12,0, 12,2 и $13,9^\circ 2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$.
10. Твердая форма по п. 4, которая характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, описанной на **фиг. 1**.
11. Твердая форма по любому из пп. 4-10, которая демонстрирует эндотермическое явление, как охарактеризовано DSC, с температурой начала плавления около $265^\circ\text{C} (\pm 2^\circ\text{C})$ и/или пиковой температурой при около $267^\circ\text{C} (\pm 2^\circ\text{C})$.
12. Твердая форма по любому из пп. 4-11, характеризующаяся термограммой DSC,

которая соответствует термограмме DSC, изображенной на **фиг. 3**.

13. Твердая форма по любому из пп. 4-12, которая демонстрирует увеличение массы на около 0,25% при увеличении относительной влажности от около 0 до около 90% относительной влажности.
14. Твердая форма по любому из пп. 4-13, имеющая приблизительно постоянные решетки: $a = 8,4 \text{ \AA}$, $b = 8,4 \text{ \AA}$, $c = 14,9 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$.
15. Твердая форма по любому из пп. 4-14, которая является безводной.
16. Твердая форма по любому из пп. 4-15, которая является негигроскопичной.
17. Твердая форма по п. 3, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно 6,8, 8,6, 10,0, 13,8, 14,0, 20,1, 20,8, 21,2 и 22,9° 2 θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
18. Твердая форма по п. 17, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно 6,8, 8,6, 10,0, 13,8, 14,0, 20,1, 20,8, 21,2 и 22,9° 2 θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
19. Твердая форма по п. 18, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно 6,8, 8,6, 10,0, 13,8, 14,0, 20,1, 20,8, 21,2 и 22,9° 2 θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
20. Твердая форма по п. 17, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 8,6, 14,0 и 20,8° 2 θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
21. Твердая форма по п. 20, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно 6,8 и 13,8° 2 θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
22. Твердая форма по п. 21, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно 10,0 и 21,1° 2 θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
23. Твердая форма по п. 17, которая характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 7**.
24. Твердая форма по любому из пп. 17-23, которая демонстрирует эндотермическое явление, как охарактеризовано DSC, с температурой начала плавления около 96°C ($\pm 2^\circ\text{C}$); и/или экзотермическое явление, как охарактеризовано DSC, с температурой начала плавления около 169°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).
25. Твердая форма по любому из пп. 17-24, которая демонстрирует потерю массы около 15,4% при нагревании от около 50°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) до около 170°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).
26. Твердая форма по п. 3, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей пики при приблизительно 13,4, 19,5 и 20,9° 2 θ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
27. Твердая форма по п. 26, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при

приблизительно $11,4$ и $22,9^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

28. Твердая форма по п. 27, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $9,7$ и $16,2^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

29. Твердая форма по п. 26, которая характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, описанной на **фиг. 12**.

30. Твердая форма по любому из пп. 26-29, которая демонстрирует экзотермическое явление, как охарактеризовано DSC, с температурой начала плавления около 168°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

31. Твердая форма по любому из пп. 26-30, которая демонстрирует потерю массы около $1,3\%$ при нагревании от около 100°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) до около 130°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

32. Твердая форма по п. 3, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $12,1$, $12,7$ и $18,4^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

33. Твердая форма по п. 32, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $15,0$ и $21,9^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

34. Твердая форма по п. 33, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $23,9$ и $24,3^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

35. Твердая форма по п. 32, которая характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, описанной на **фиг. 14**.

36. Твердая форма по любому из пп. 32-35, которая демонстрирует эндотермическое явление, как охарактеризовано DSC, с температурой начала плавления около 135°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

37. Твердая форма по любому из пп. 32-36, которая демонстрирует потерю массы около $9,0\%$ при нагревании от около 110°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) до около 145°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

38. Твердая форма по п. 3, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей пики при приблизительно $10,5$, $10,8$ и $21,9^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

39. Твердая форма по п. 38, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $12,1$ и $12,8^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

40. Твердая форма по п. 39, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $7,6$ и $15,0^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

41. Твердая форма по п. 38, которая характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, описанной на **фиг. 16**.

42. Твердая форма по п. 3, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей пики при приблизительно $8,6$, $18,7$ и $20,5^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

43. Твердая форма по п. 42, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при

приблизительно $15,9$ и $20,8^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

44. Твердая форма по п. 43, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $10,0$ и $14,1^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

45. Твердая форма по п. 42, которая характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, описанной на **фиг. 17**.

46. Твердая форма по любому из пп. 42-45, которая демонстрирует эндотермическое явление, как охарактеризовано DSC, с температурой начала плавления около 126°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

47. Твердая форма по любому из пп. 42-46, которая демонстрирует потерю массы около $13,1\%$ при нагревании от около 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) до около 50°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) и потерю массы около $12,1\%$ при нагревании от около 115°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) до около 155°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

48. Твердая форма по п. 3, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно $9,5$, $9,7$, $11,4$, $12,3$, $12,5$, $13,4$, $14,6$, $14,7$, $15,8$, $20,9$, $22,8$ и $23,2^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

49. Твердая форма по п. 48, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно $9,5$, $9,7$, $11,4$, $12,3$, $12,5$, $13,4$, $14,6$, $14,7$, $15,8$, $20,9$, $22,8$ и $23,2^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

50. Твердая форма по п. 49, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно $9,5$, $9,7$, $11,4$, $12,3$, $12,5$, $13,4$, $14,6$, $14,7$, $15,8$, $20,9$, $22,8$ и $23,2^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

51. Твердая форма по п. 48, которая характеризуется дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $12,5$, $13,4$ и $14,6^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

52. Твердая форма по п. 51, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $20,9$ и $22,8^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

53. Твердая форма по п. 52, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $11,4$ и $15,8^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

54. Твердая форма по п. 48, которая характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 19**.

55. Твердая форма по любому из пп. 48-54, которая демонстрирует увеличение массы на около $0,27\%$ при увеличении относительной влажности от около 0 до около 90% относительной влажности.

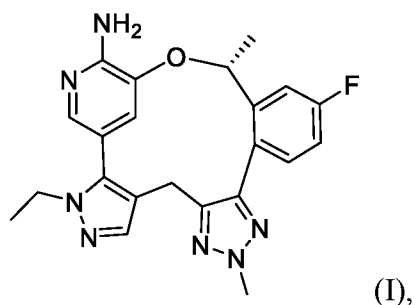
56. Твердая форма по любому из пп. 48-55, имеющая приблизительно постоянные решетки: $a = 8,0 \text{ \AA}$, $b = 14,8 \text{ \AA}$, $c = 18,0 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$.

57. Твердая форма по п. 1 или п. 2, содержащая безилатную соль соединения по формуле (I).

58. Твердая форма по п. 57, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей пики при приблизительно $15,0, 17,9$ и $23,0^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
59. Твердая форма по п. 58, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $10,7$ и $14,6^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
60. Твердая форма по п. 59, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $4,6$ и $25,7^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
61. Твердая форма по п. 58, которая характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 24**.
62. Твердая форма по любому из пп. 58-61, которая демонстрирует эндотермическое явление, как охарактеризовано DSC, с температурой начала плавления около 128°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) и/или пиковой температурой при около 136°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).
63. Твердая форма по любому из пп. 58-62, которая демонстрирует потерю массы около $2,8\%$ при нагревании от около 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) до около 125°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) и/или потерю массы около $1,2\%$ при нагревании от около 125°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) до около 275°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).
64. Твердая форма по п. 1 или п. 2, содержащая фосфатную соль соединения по формуле (I).
65. Твердая форма по п. 64, которая характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, содержащей пики при приблизительно $10,8, 18,5$ и $24,8^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
66. Твердая форма по п. 65, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $22,3$ и $24,1^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
67. Твердая форма по п. 66, причем дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно $14,2$ и $17,7^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).
68. Твердая форма по п. 65, которая характеризуется дифрактограммой, по сути как показано на **фиг. 28**.
69. Твердая форма по любому из пп. 65-68, которая демонстрирует потерю массы около $5,8\%$ при нагревании от около 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) до около 175°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).
70. Твердая форма по любому из пп. 1-69, которая является по существу чистой.
71. Твердая форма по любому из пп. 1-70, которая имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере 97% .
72. Твердая форма по любому из пп. 1-71, которая имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере около $99,5\%$.
73. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп. 1-72 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

74. Способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп. 1-72 или фармацевтической композиции по п. 73 субъекту, нуждающемуся в этом.

75. Способ получения формы 1 соединения по формуле (I):



включающий

(i) растворение соединения по формуле (I) в растворителе;

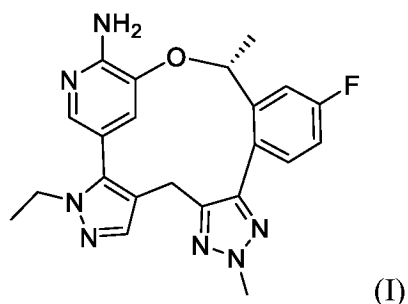
(ii) добавление антирастворителя и

(ii) восстановление указанной формы 1.

76. Способ по п. 75, в котором растворитель представляет собой этилацетат.

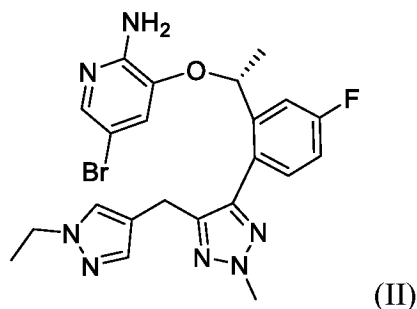
77. Способ по п. 75 или п. 76, в котором антирастворитель представляет собой гептан.

78. Способ получения соединения по формуле (I):



или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

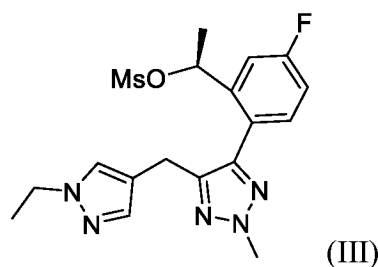
(стадия 1.0) циклизацию соединения по формуле (II):



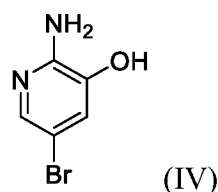
или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, с получением соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

79. Способ по п. 78, в котором стадия 1.0 происходит в присутствии основания.
80. Способ по п. 79, в котором основание представляет собой калия пивалат.
81. Способ по любому из пп. 78-80, в котором стадия 1.0 происходит в присутствии предшественника катализатора.
82. Способ по п. 81, в котором предшественник катализатора включает Pd(OAc)₂.
83. Способ по п. 81 или п. 82, в котором предшественник катализатора включает лиганд cataCXium A.
84. Способ по любому из пп. 78-83, в котором стадия 1.0 происходит в растворителе трет-амилового спирта (tAmOH).
85. Способ по любому из пп. 78-84, в котором соединение по формуле (II), или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, получают способом, включающим:

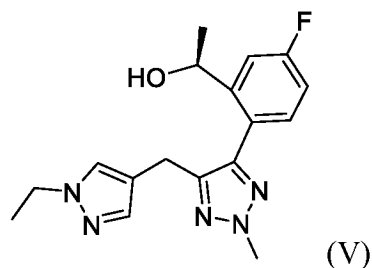
(стадия 2.0) введение в реакцию соединения по формуле (III):



или стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с соединением по формуле (IV):



- или его стереоизомером, или смесью его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой солью.
86. Способ по п. 85, в котором стадия 2.0 происходит в присутствии основания.
87. Способ по п. 86, в котором основание представляет собой цезия карбонат.
88. Способ по любому из пп. 85-87, в котором стадия 2.0 происходит в растворителе диметилацетамида (DMA) или N-метил-2-пирролидона (NMP).
89. Способ по любому из пп. 85-88, в котором соединение по формуле (III), или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, получают способом, включающим:
- (стадия 3.0) введение в реакцию соединения по формуле (V):



или стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с мезилирующим реагентом.

90. Способ по п. 89, в котором мезилирующий реагент представляет собой метансульфоновый ангидрид.

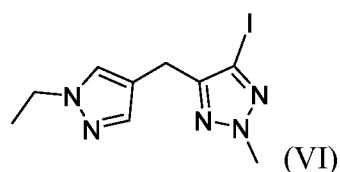
91. Способ по п. 89 или п. 90, в котором стадия 3.0 происходит в присутствии основания.

92. Способ по п. 91, в котором основание представляет собой триэтиламин.

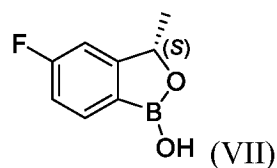
93. Способ по любому из пп. 89-92, в котором стадия 3.0 происходит в растворителе дихлорметана (ДХМ).

94. Способ по любому из пп. 89-93, в котором соединение по формуле (V), или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, получают способом, включающим:

(стадия 4.0) введение в реакцию соединения по формуле (VI):



или стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с соединением по формуле (VII):



или его стереоизомером, или смесью его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой солью.

95. Способ по п. 94, в котором стадия 4.0 происходит в присутствии катализатора.

96. Способ по п. 95, в котором катализатор представляет собой $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ или $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$.

97. Способ по любому из пп. 94-96, в котором стадия 4.0 происходит в присутствии основания.

98. Способ по п. 97, в котором основание представляет собой калия карбонат (K_2CO_3) или калия фосфат (K_3PO_4).

99. Способ по любому из пп. 94-98, в котором стадия 4.0 происходит в смеси растворителя, содержащей тетрагидрофуран (ТГФ) и воду, или смеси, содержащей толуол и воду.

100. Способ по любому из пп. 78-99, в котором соединение по формуле (I), или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, получают способом, включающим:

(стадия 1.0) циклизацию соединения по формуле (II) или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения по формуле (I), или его энантиомера, смеси его энантиомеров, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли; где соединение по формуле (II) получают способом, включающим:

(стадия 2.0) введение в реакцию соединения по формуле (III) или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с соединением по формуле (IV), или его энантиомером, смесью его энантиомеров, или его таутомером, или фармацевтически приемлемой солью; где соединение по формуле (III) получают способом, включающим:

(стадия 3.0) введение в реакцию соединения по формуле (V) или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли с мезилирующим агентом; где соединение по формуле (V) получают способом, включающим:

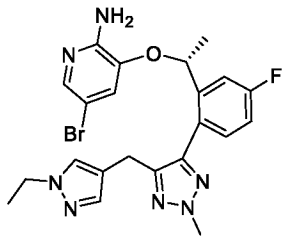
(стадия 4.0) введение в реакцию соединения по формуле (VI) или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, с соединением по формуле (VII), или его энантиомером, смесью его энантиомеров, его таутомером, или его фармацевтически приемлемой солью.

101. Способ по любому из пп. 78-100, дополнительно включающий стадию получения соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли в твердой форме.

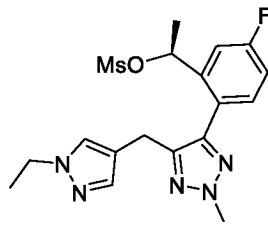
102. Способ по п. 101, в котором твердая форма является кристаллической формой.

103. Кристаллическая форма соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, полученного с помощью способа по п. 102

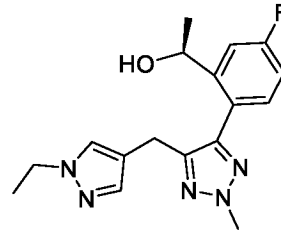
104. Соединение по формуле (II), (III), (V) или (VI):



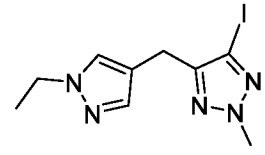
(II),



(III),



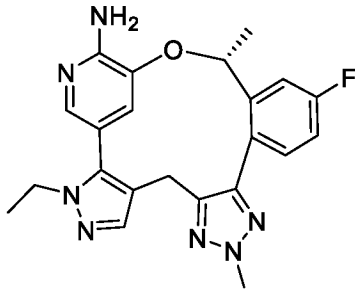
(V) или



(VI),

или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемая соль.

105. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1:



(I)

или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, и разбавитель, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество.

106. Фармацевтическая композиция по п. 105, причем количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 30% масс./масс.

107. Фармацевтическая композиция по п. 106, причем количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтической композиции составляет от около 5% до около 17% масс./масс.

108. Фармацевтическая композиция по п. 107, причем количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтической композиции составляет от около 10% до около 17% масс./масс.

109. Фармацевтическая композиция по п. 108, причем количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтической композиции составляет от около 15% до около 17% масс./масс.

110. Фармацевтическая композиция по п. 109, причем количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтической композиции составляет от около 16% до около 17% масс./масс.

111. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-110, которая содержит частицы соединения 1 с размером частиц от около 50 мкм до около 150 мкм.

112. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-111, в которой разбавитель

представляет собой маннит.

113. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-112, причем количество разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 50% до около 95% масс./масс.

114. Фармацевтическая композиция по п. 113, причем количество разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 65% до около 87% масс./масс.

115. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-114, в которой связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу (НРС), силикатированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) или их смесь.

116. Фармацевтическая композиция по п. 115, в которой связующее вещество представляет собой смесь НРС и SMCC.

117. Фармацевтическая композиция по п. 116, в которой массовое соотношение НРС и SMCC составляет около 1: 11.

118. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-117, причем количество связующего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 20% масс./масс.

119. Фармацевтическая композиция по п. 118, причем количество связующего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 2% до около 14% масс./масс.

120. Фармацевтическая композиция по п. 119, причем количество связующего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 2% до около 5% масс./масс.

121. Фармацевтическая композиция по п. 119, причем количество связующего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 10% до около 14% масс./масс.

122. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-121, в которой разрыхлитель представляет собой крахмалгликолят натрия (SSG).

123. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-122, причем количество разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 8% масс./масс.

124. Фармацевтическая композиция по п. 123, причем количество разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 2,0% до около 4% масс./масс.

125. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-124, в которой смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

126. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-125, причем количество смазывающего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 0,1% до около 3% масс./масс.

127. Фармацевтическая композиция по п. 126, причем количество смазывающего

вещества в фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 1,2% масс./масс.

128. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-127, содержащая (i) гранулярный состав, содержащий соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) экстрагранулярный разбавитель, (iii) экстрагранулярный разрыхлитель и (iv) экстрагранулярное смазывающее вещество.

129. Фармацевтическая композиция по п. 128, причем количество гранулярного состава в фармацевтической композиции составляет от около 10% до около 65% масс./масс.

130. Фармацевтическая композиция по п. 129, причем количество гранулярного состава в фармацевтической композиции составляет от около 16% до около 56% масс./масс.

131. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 128-130, причем количество экстрагранулярного разбавителя в фармацевтической композиции составляет от около 30% до около 85% масс./масс.

132. Фармацевтическая композиция по п. 131, причем количество экстрагранулярного разбавителя в фармацевтической композиции составляет от около 40% до около 80% масс./масс.

133. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 128-132, причем количество экстрагранулярного разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 1% до около 4% масс./масс.

134. Фармацевтическая композиция по п. 133, причем количество экстрагранулярного разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет около 2,5% масс./масс.

135. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 128-134, причем количество экстрагранулярного смазывающего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 0,1% до около 2,5% масс./масс.

136. Фармацевтическая композиция по п. 135, причем количество экстрагранулярного смазывающего вещества в фармацевтической композиции составляет около 1% масс./масс.

137. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 128-136, в которой гранулярный состав содержит соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, связующее, внутригранулярный разбавитель, который не является обязательным, внутригранулярный разрыхлитель и внутригранулярное смазывающее вещество.

138. Фармацевтическая композиция по п. 137, в которой количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в гранулярном составе составляет от около 20% до около 80% масс./масс.

139. Фармацевтическая композиция по п. 138, в которой количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в гранулярном составе составляет от около 30% до около 70% масс./масс.
140. Фармацевтическая композиция по п. 138, в которой количество соединения 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, в гранулярном составе составляет около 30% масс./масс.
141. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 137-140, в которой количество связующего в гранулярном составе составляет от около 15% до около 35% масс./масс.
142. Фармацевтическая композиция по п. 141, в которой количество связующего в гранулярном составе составляет около 24% масс./масс.
143. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 137-142, в которой количество внутригранулярного разрыхлителя в гранулярном составе составляет от около 1% до около 4% масс./масс.
144. Фармацевтическая композиция по п. 143, в которой количество внутригранулярного разрыхлителя в гранулярном составе составляет около 2,5% масс./масс.
145. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 137-144, в которой количество внутригранулярного смазывающего вещества в гранулярном составе составляет от около 0,1% до около 0,5% масс./масс.
146. Фармацевтическая композиция по п. 145, в которой количество внутригранулярного смазывающего вещества в гранулярном составе составляет около 0,25% масс./масс.
147. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 137-146, в которой количество внутригранулярного разбавителя в гранулярном составе составляет от около 0% до около 60% масс./масс.
148. Фармацевтическая композиция по п. 147, в которой количество внутригранулярного разбавителя в гранулярном составе составляет около 43% масс./масс.
149. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 137-146, в которой количество внутригранулярного разбавителя в гранулярном составе представляет собой остаток гранулярного состава.
150. Фармацевтическая композиция по п. 105, содержащая:
соединение 1 в количестве около 5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;
маннит в количестве около 84% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;
силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,5% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;
гидроксипропилцеллюлозу в количестве около 0,3% масс./масс от общей массы

фармацевтической композиции;

натрия крахмалгликолят в количестве около 2,8% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; и

магния стеарат в количестве около 1,0% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции.

151. Фармацевтическая композиция по п. 150, имеющая общую массу около 100 мг.

152. Фармацевтическая композиция по п. 105, содержащая:

соединение 1 в количестве около 16,67% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;

маннит в количестве около 62% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;

силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 11,7% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;

гидроксипропилцеллюлозу в количестве около 1,0% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;

натрия крахмалгликолят в количестве около 3,7% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; и

магния стеарат в количестве около 1,1% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции.

153. Фармацевтическая композиция по п. 152, имеющая массу около 150 мг.

154. Фармацевтическая композиция по п. 105, содержащая:

соединение 1 в количестве около 16,7% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;

маннит в количестве около 65% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;

силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 12,2% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;

гидроксипропилцеллюлозу в количестве около 1,1% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции;

натрия крахмалгликолят в количестве около 3,9% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции; и

магния стеарат в количестве около 1,1% масс./масс от общей массы фармацевтической композиции.

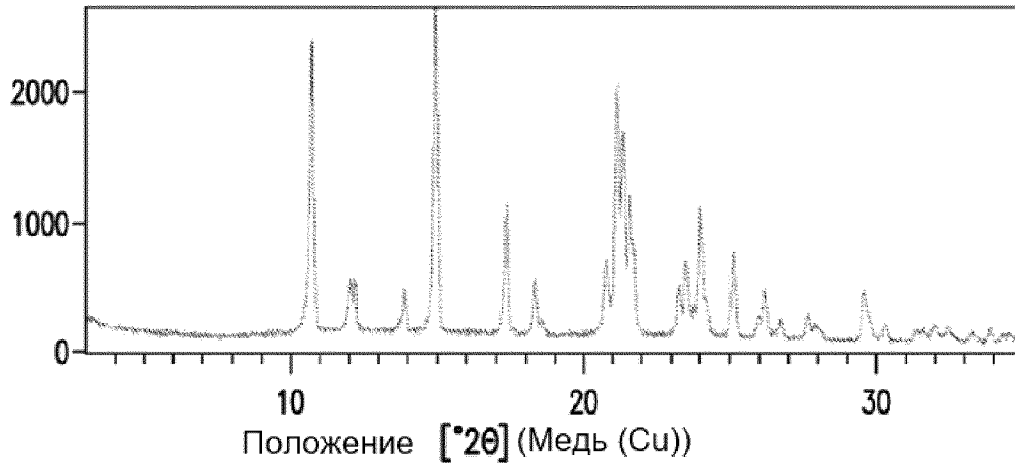
155. Фармацевтическая композиция по п. 154, содержащая около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг или около 100 мг соединения 1.

156. Композиция по любому из пп. 105-155, которая является лекарственной формой для перорального применения.

157. Композиция по п. 156, причем пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.
158. Композиция по п. 157, причем пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку с немедленным высвобождением.
159. Композиция по любому из пп. 105-158, которая имеет химическую и/или физическую чистоту по меньшей мере около 90%.
160. Композиция по любому из пп. 105 -159, которая имеет менее или равна около 3% по площади продуктов разложения соединения 1.
161. Композиция по любому из пп. 105-160, которая имеет содержание менее или равное около 0,3% по площади одного или нескольких продуктов разложения соединения 1, соответственно.
162. Способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 105-161 субъекту, нуждающемуся в этом.

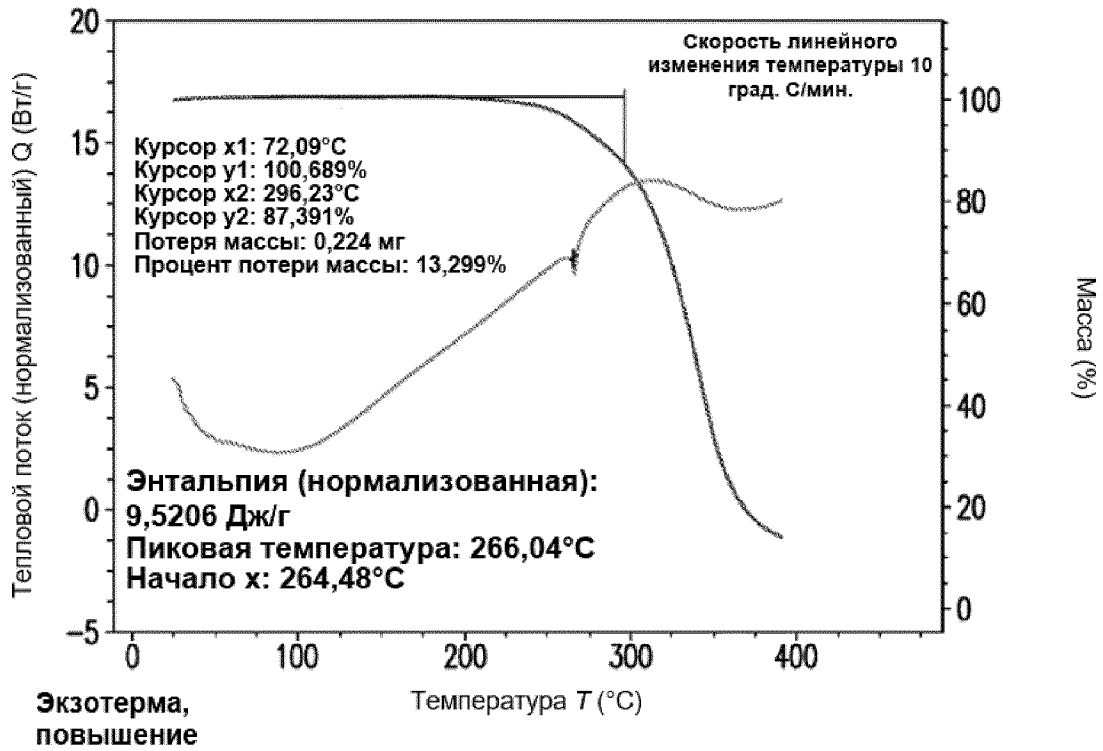
Число импульсов

XRPD формы 1 свободного основания соединения 1

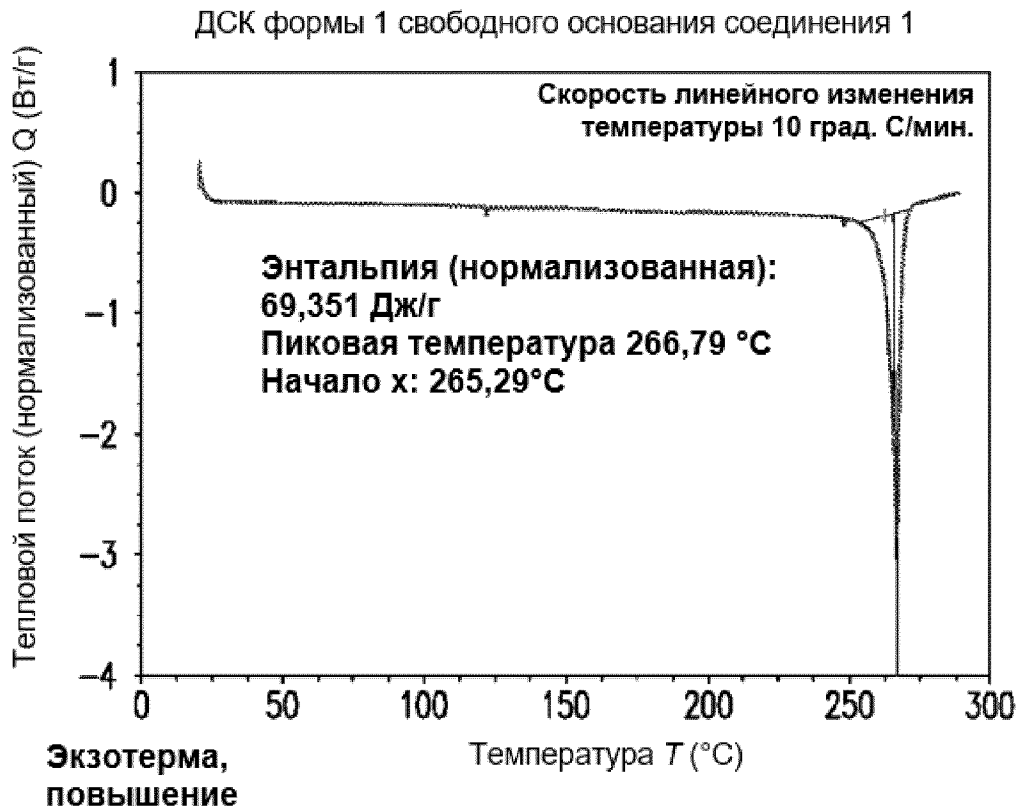


ФИГ. 1

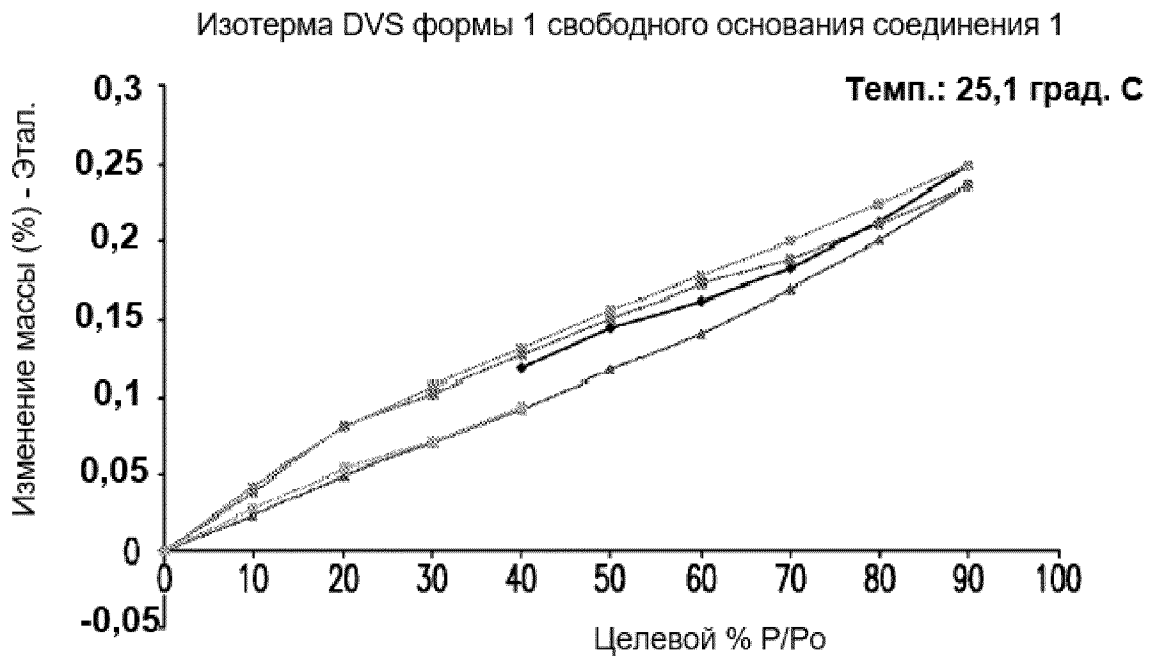
ТГА и DTA формы 1 свободного основания соединения 1



ФИГ. 2

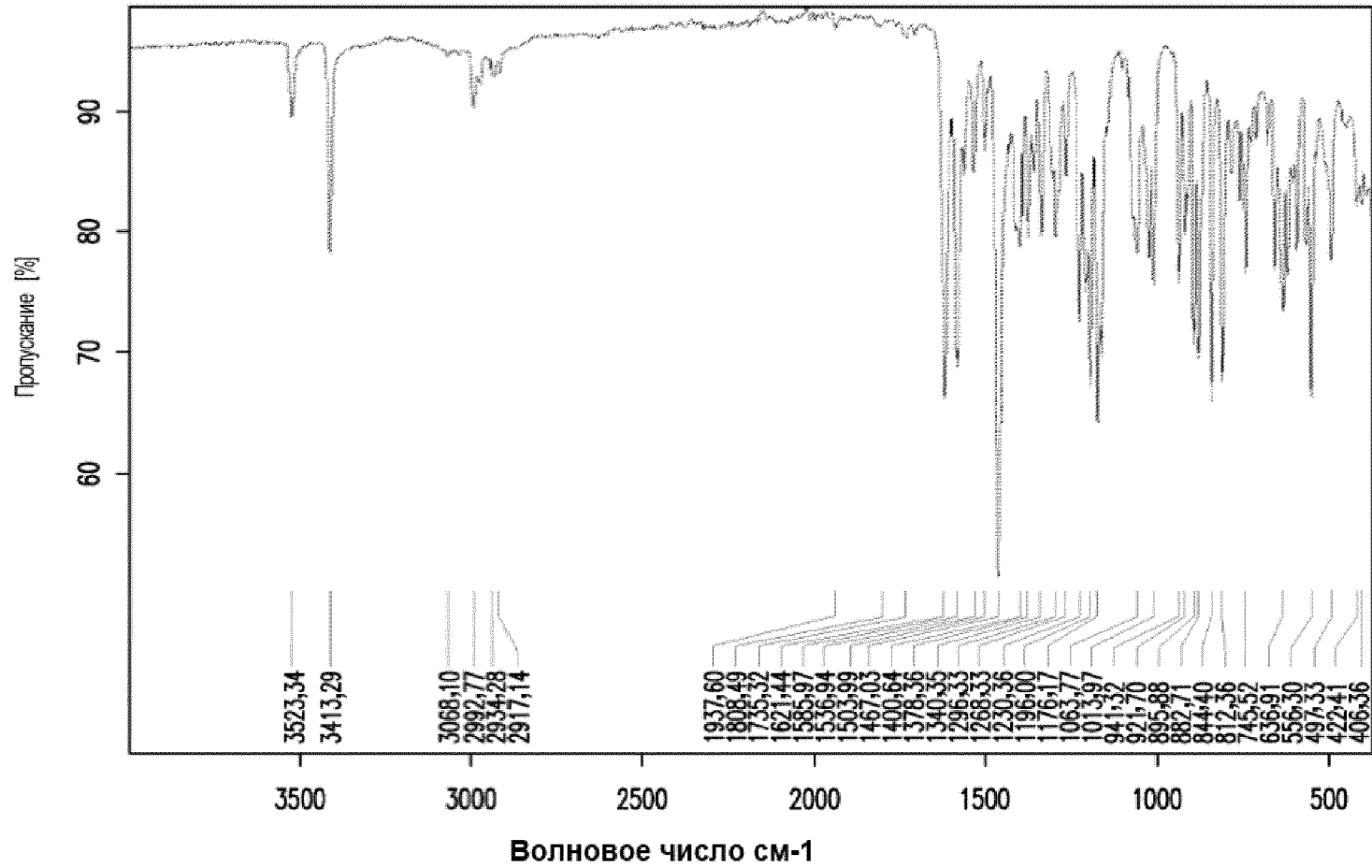


ФИГ. 3



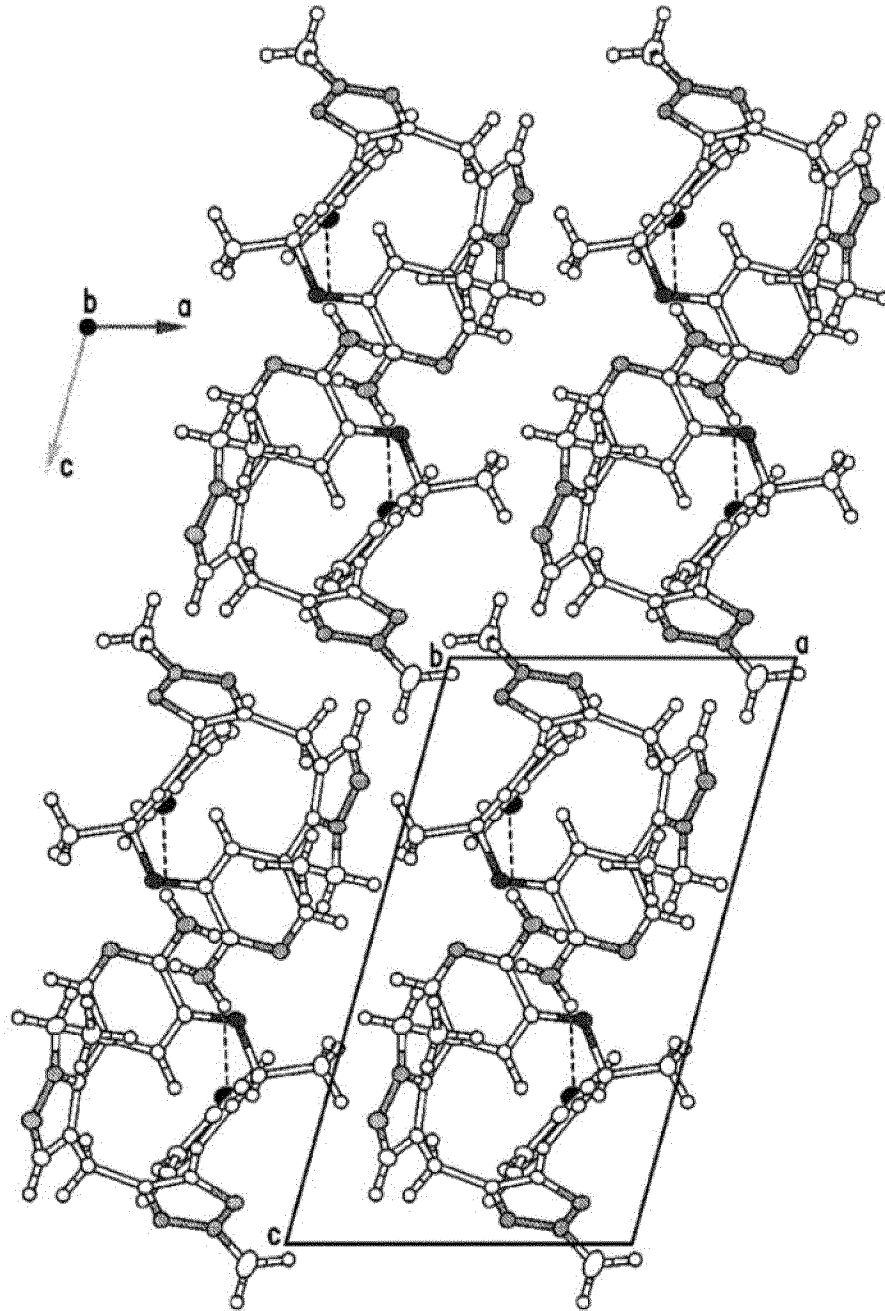
ФИГ. 4

FT-IR формы 1 свободного основания соединения 1



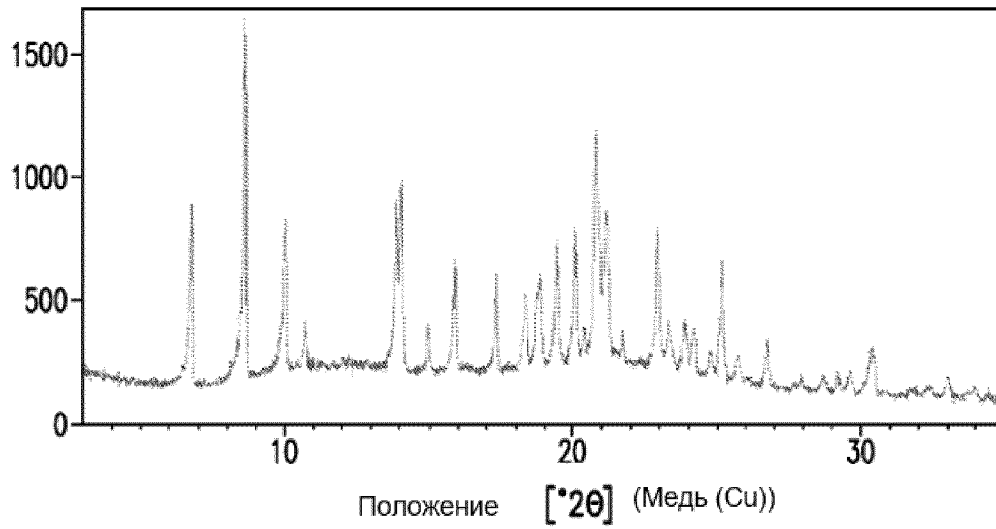
ФИГ. 5

Ось элементарной ячейки в монокристаллической XRD формы 1 свободного основания соединения 1



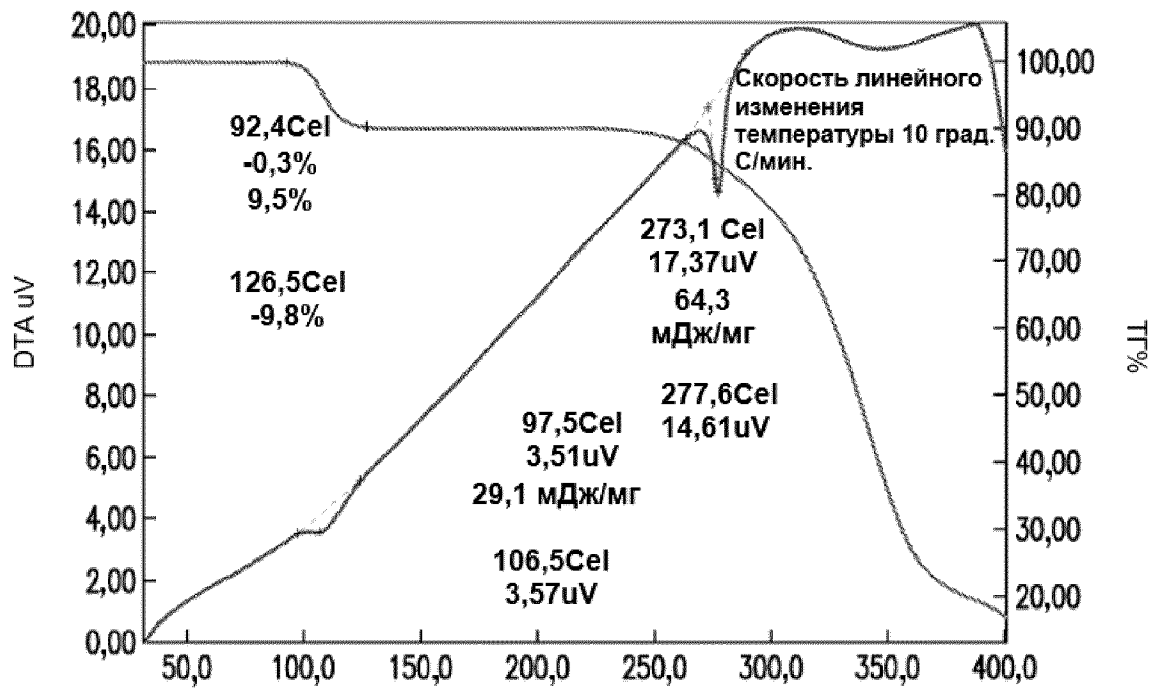
ФИГ. 6

Число импульсов XRPD формы 2 свободного основания соединения 1



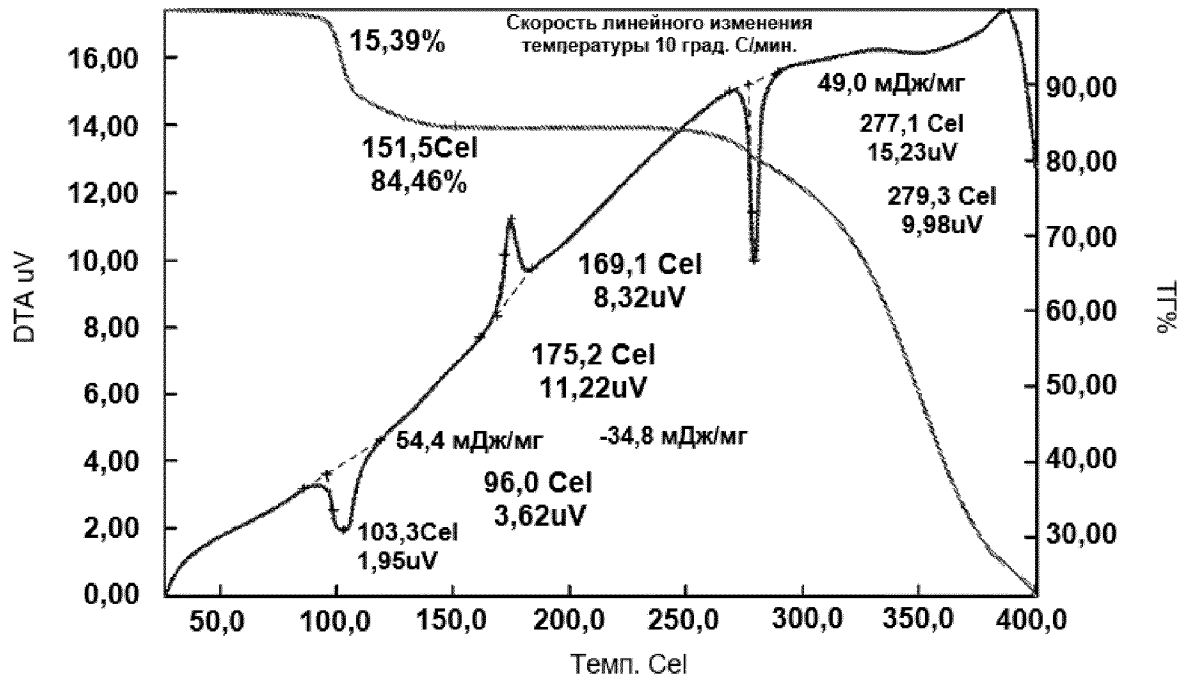
ФИГ. 7

ТГА и DTA формы 2 (сольват МЕК) свободного основания соединения 1



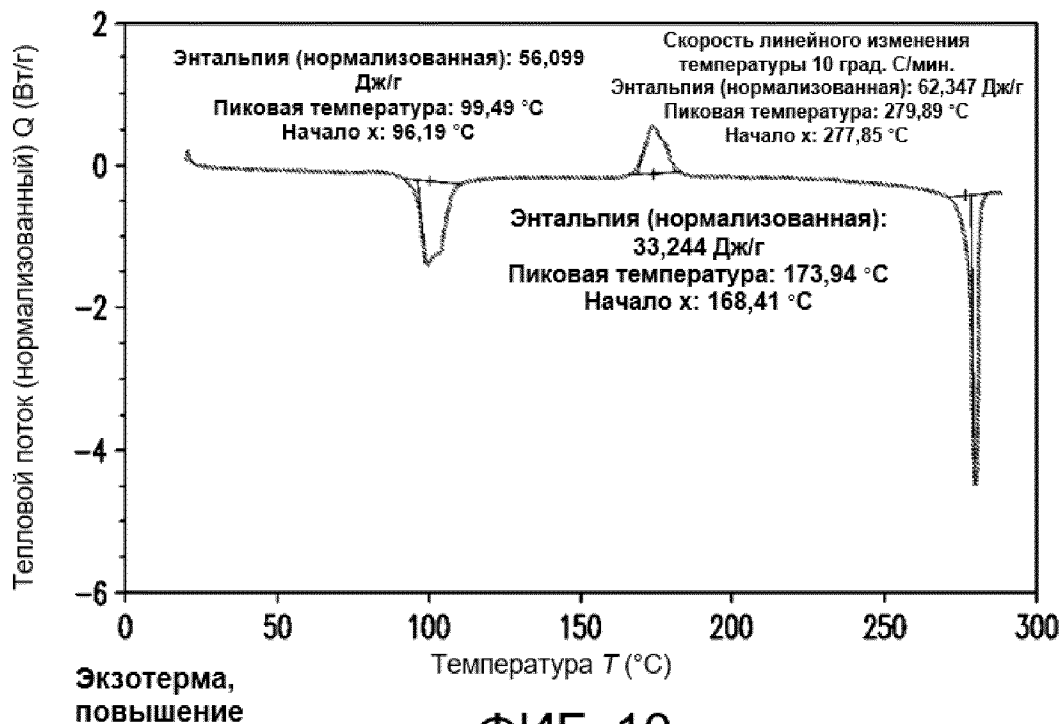
ФИГ. 8

ТГА и DTA формы 2 (сольват МТВЕ) свободного основания соединения 1



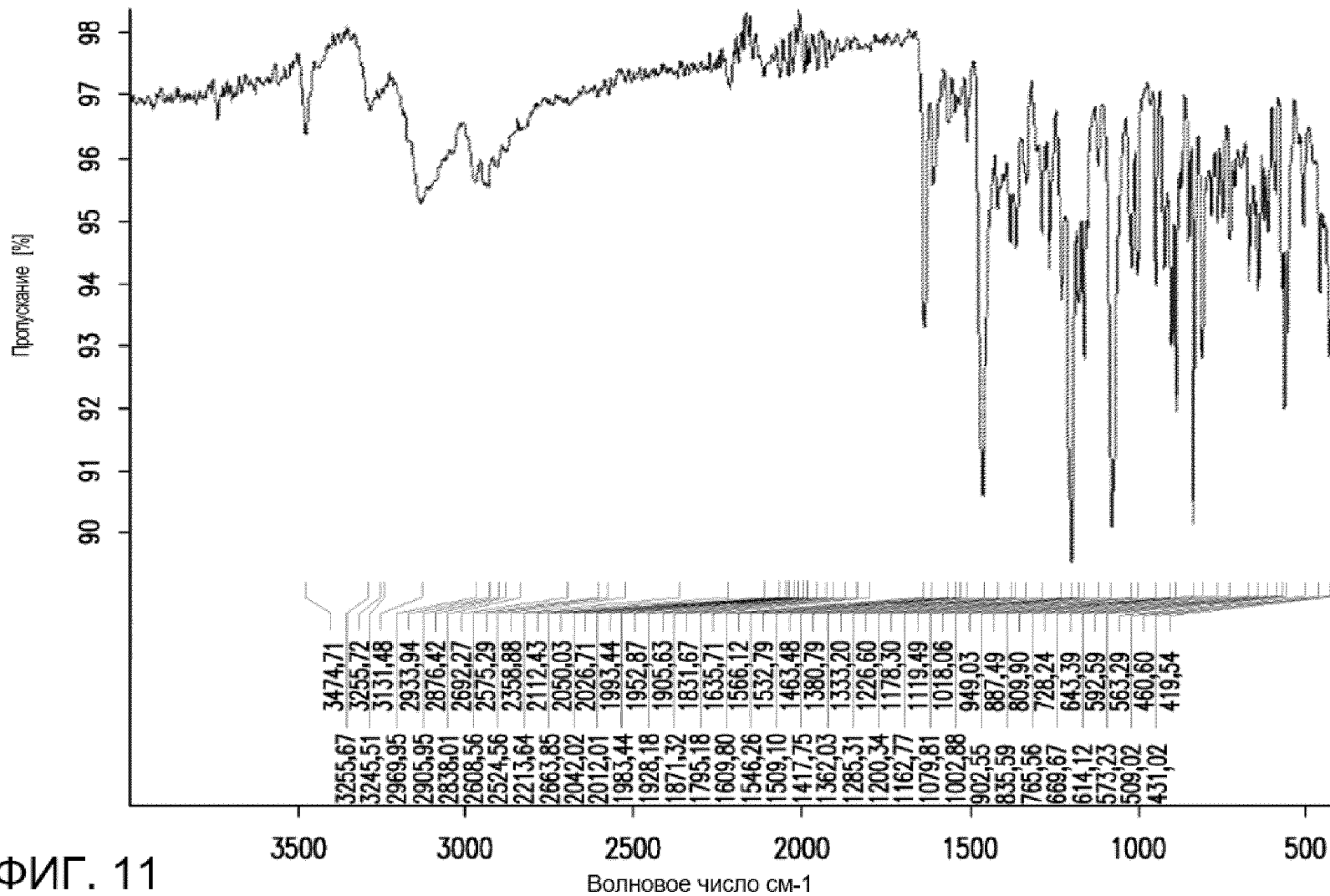
ФИГ. 9

ДСК формы 2 (сольват МТВЕ) свободного основания соединения 1



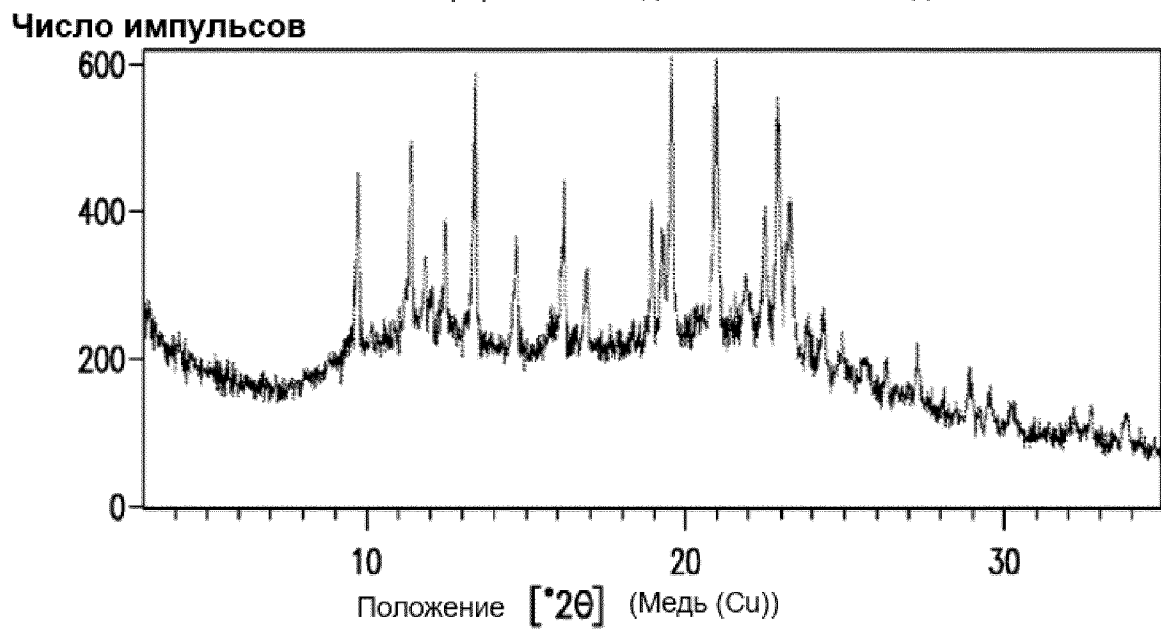
ФИГ. 10

FT-IR для формы 2 свободного основания соединения 1



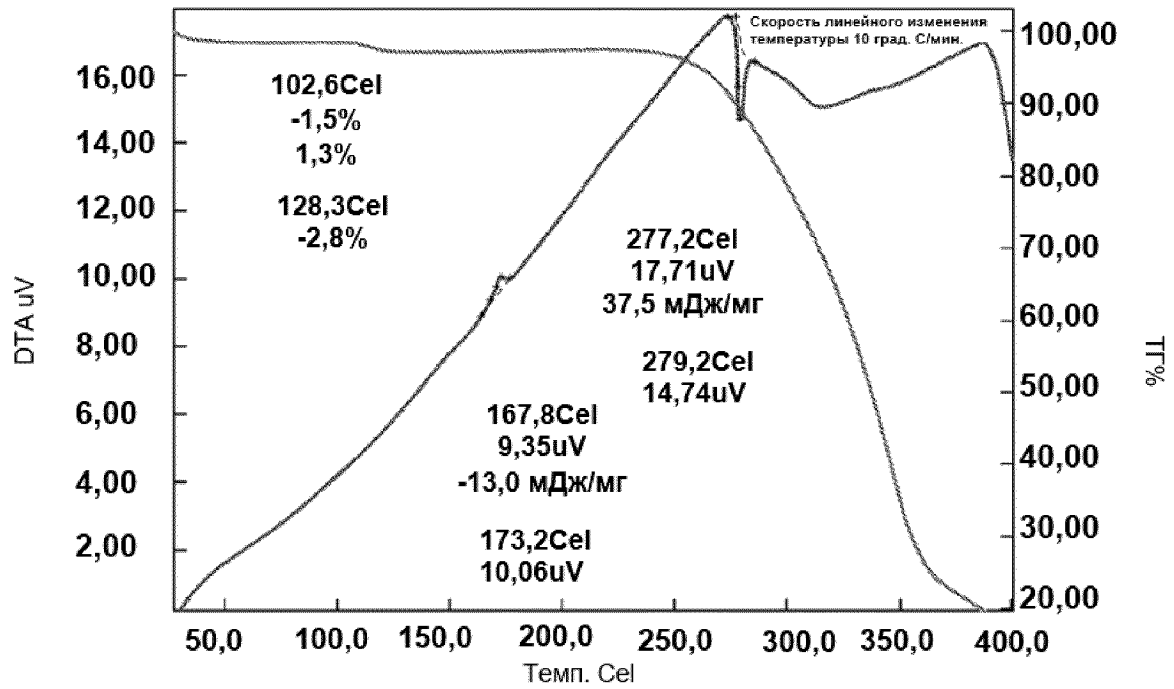
ФИГ. 11

XRPD формы 3 свободного основания соединения 1



ФИГ. 12

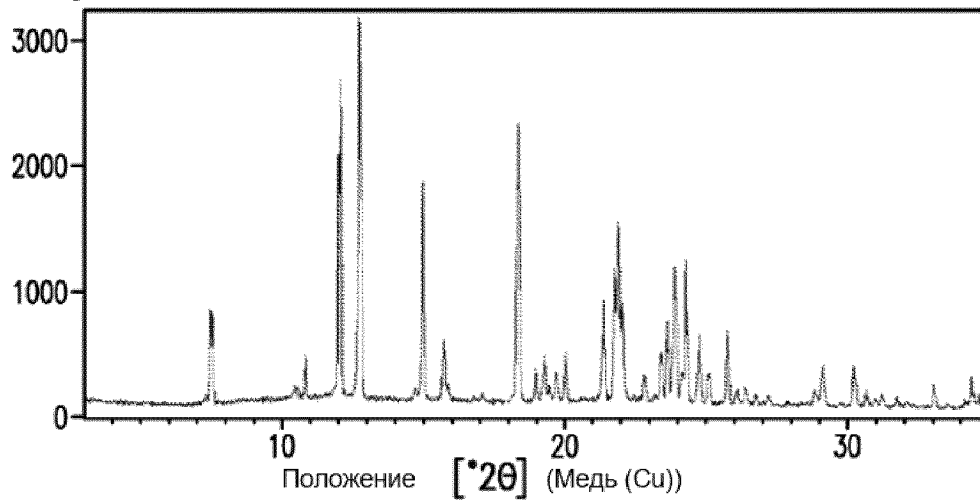
ТГА и DTA формы 3 свободного основания соединения 1



ФИГ. 13

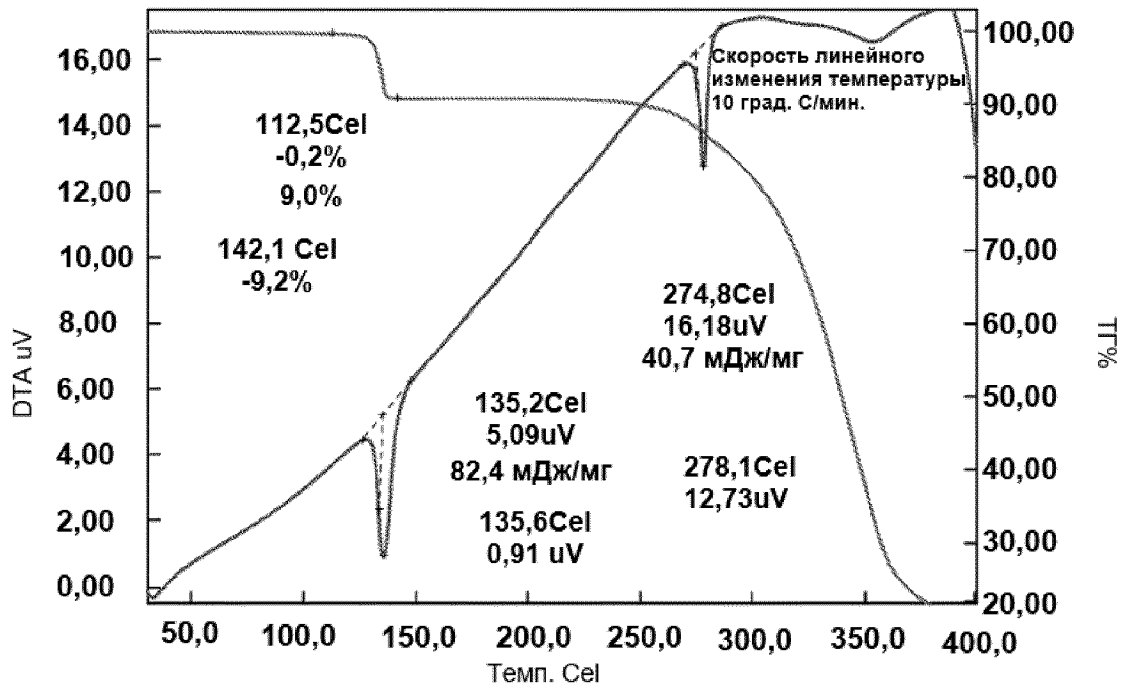
Число импульсов

XRPD формы 4 свободного основания соединения 1



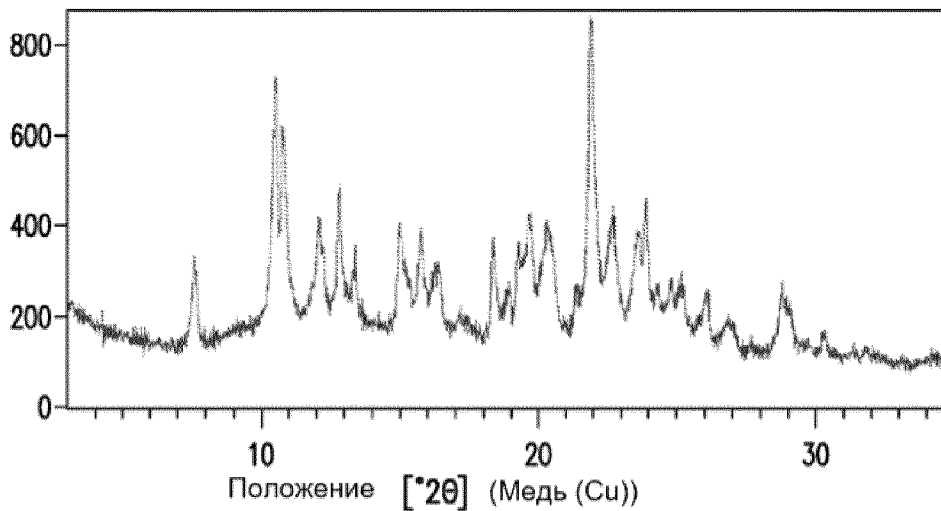
ФИГ. 14

ТГА и DTA формы 4 свободного основания соединения 1



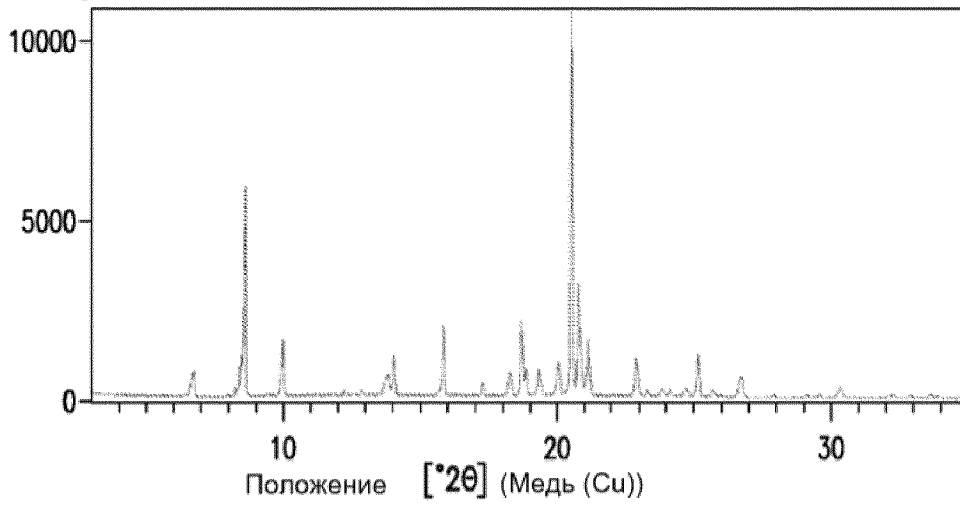
ФИГ. 15

Число импульсов XRPD формы 5 свободного основания соединения 1



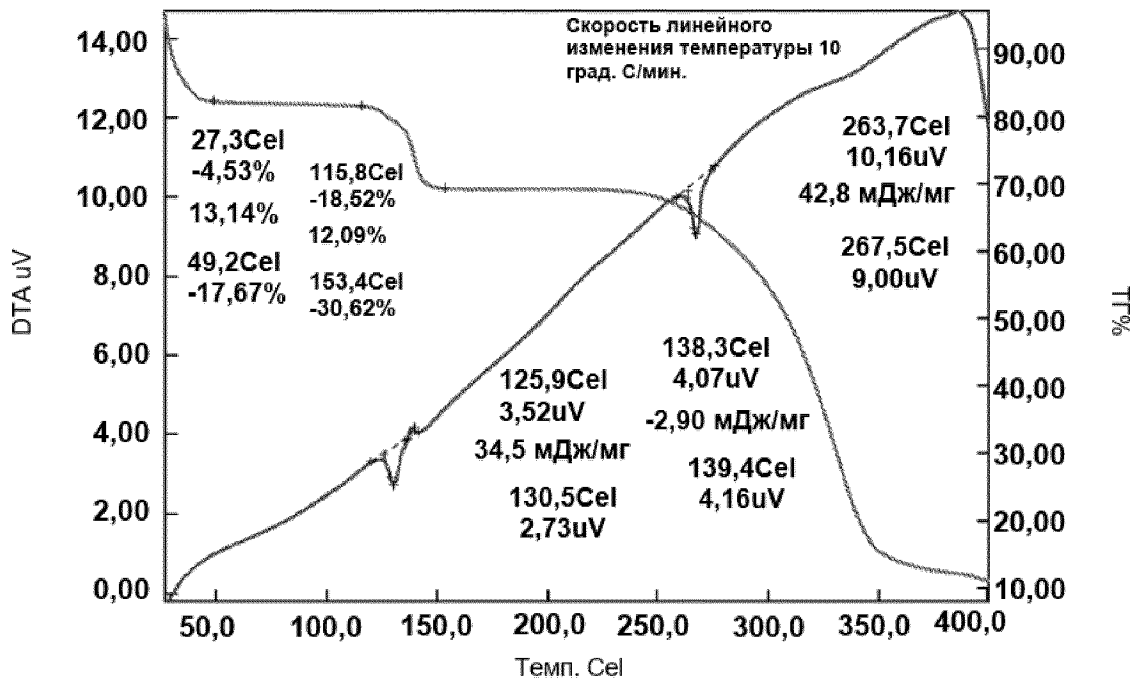
ФИГ. 16

Число импульсов XRPD формы 6 свободного основания соединения 1



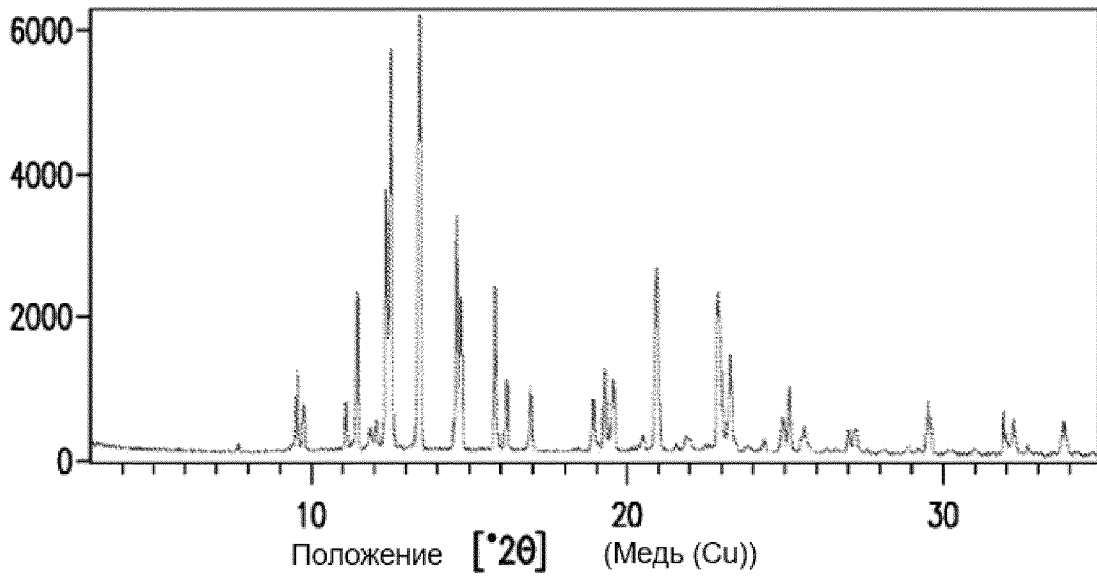
ФИГ. 17

ТГА и DTA формы 6 свободного основания соединения 1



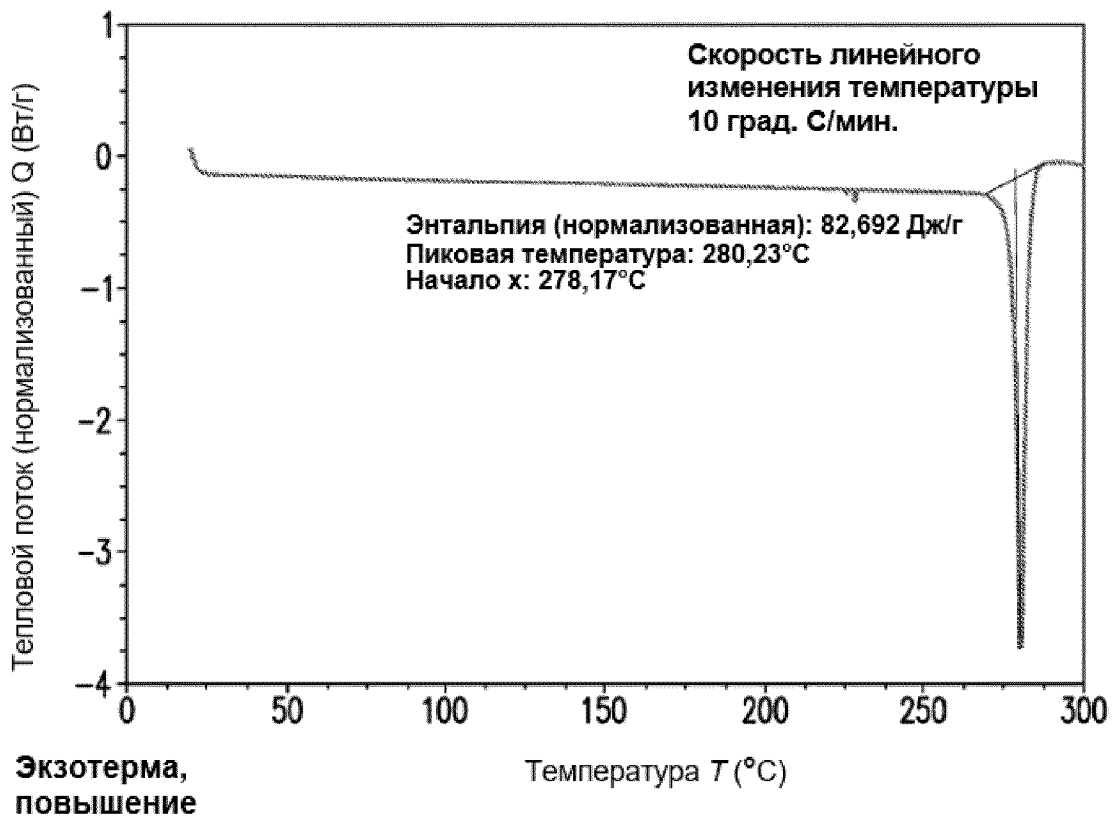
ФИГ. 18

Число импульсов XRPD формы 7 свободного основания соединения 1



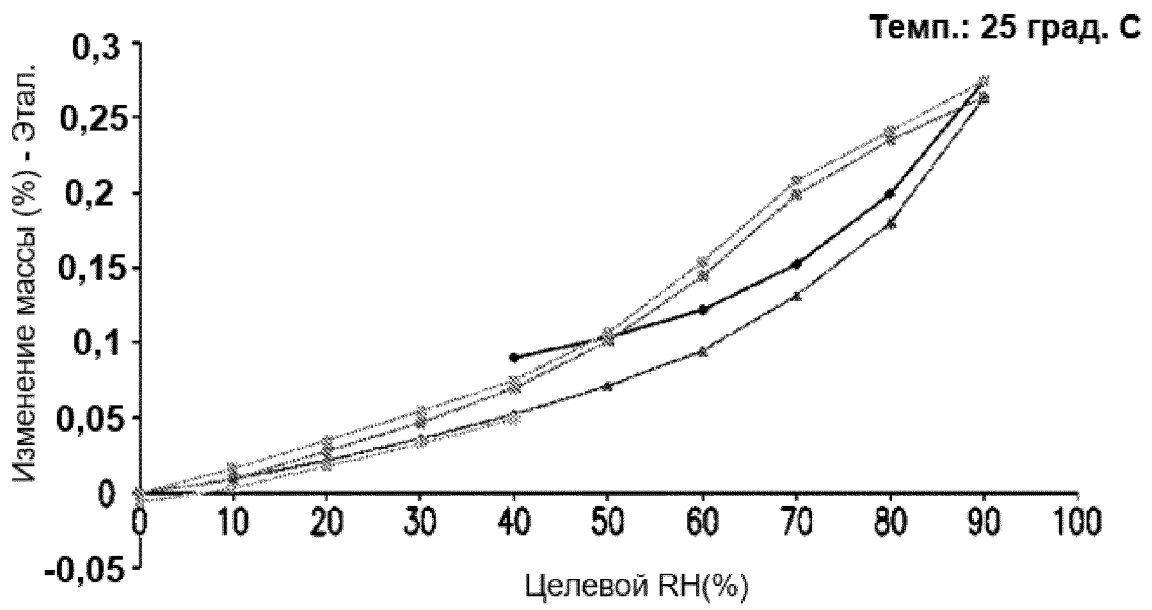
ФИГ. 19

ДСК формы 7 свободного основания соединения 1



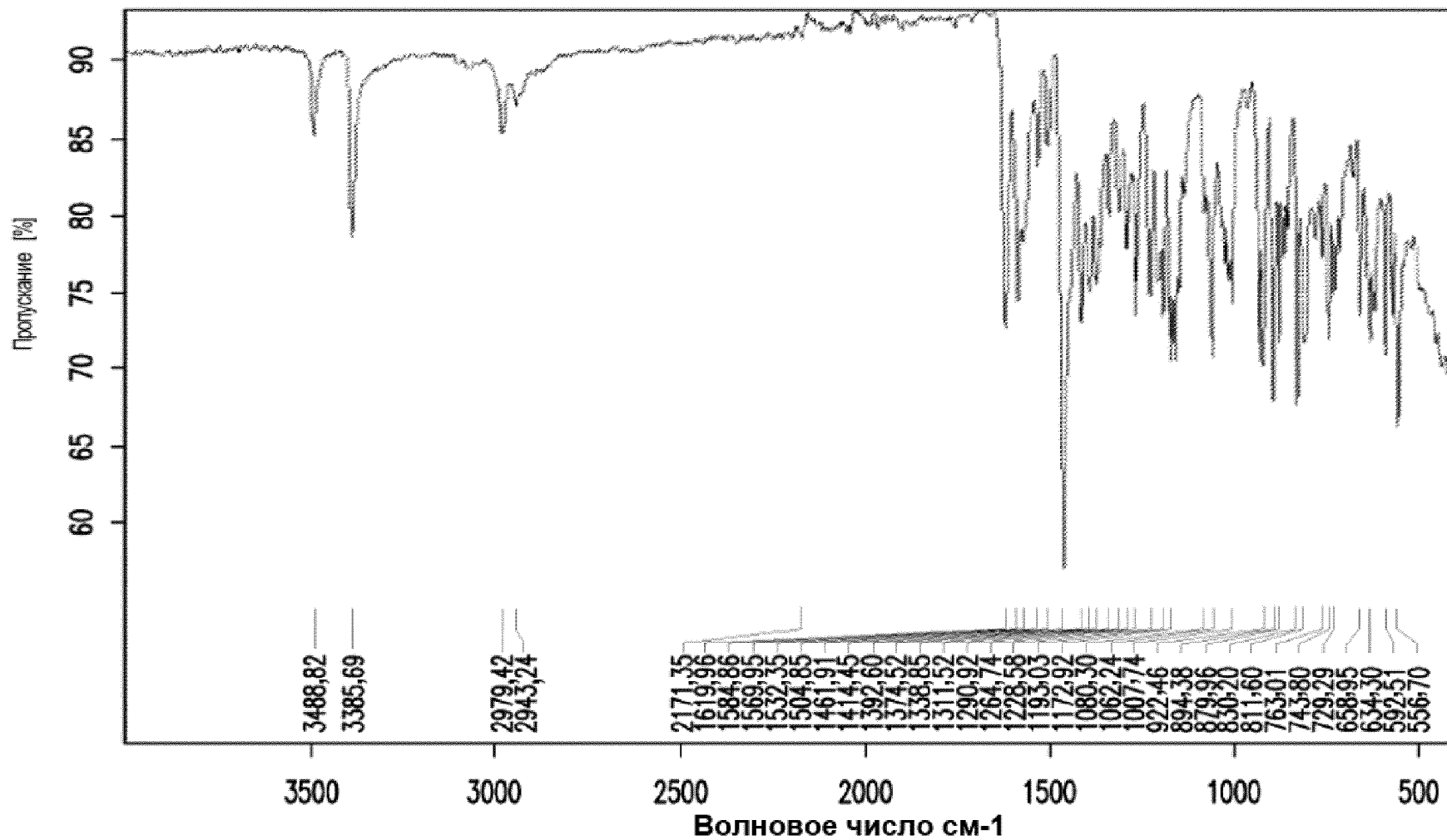
ФИГ. 20

Изотерма DVS формы 7 свободного основания соединения 1



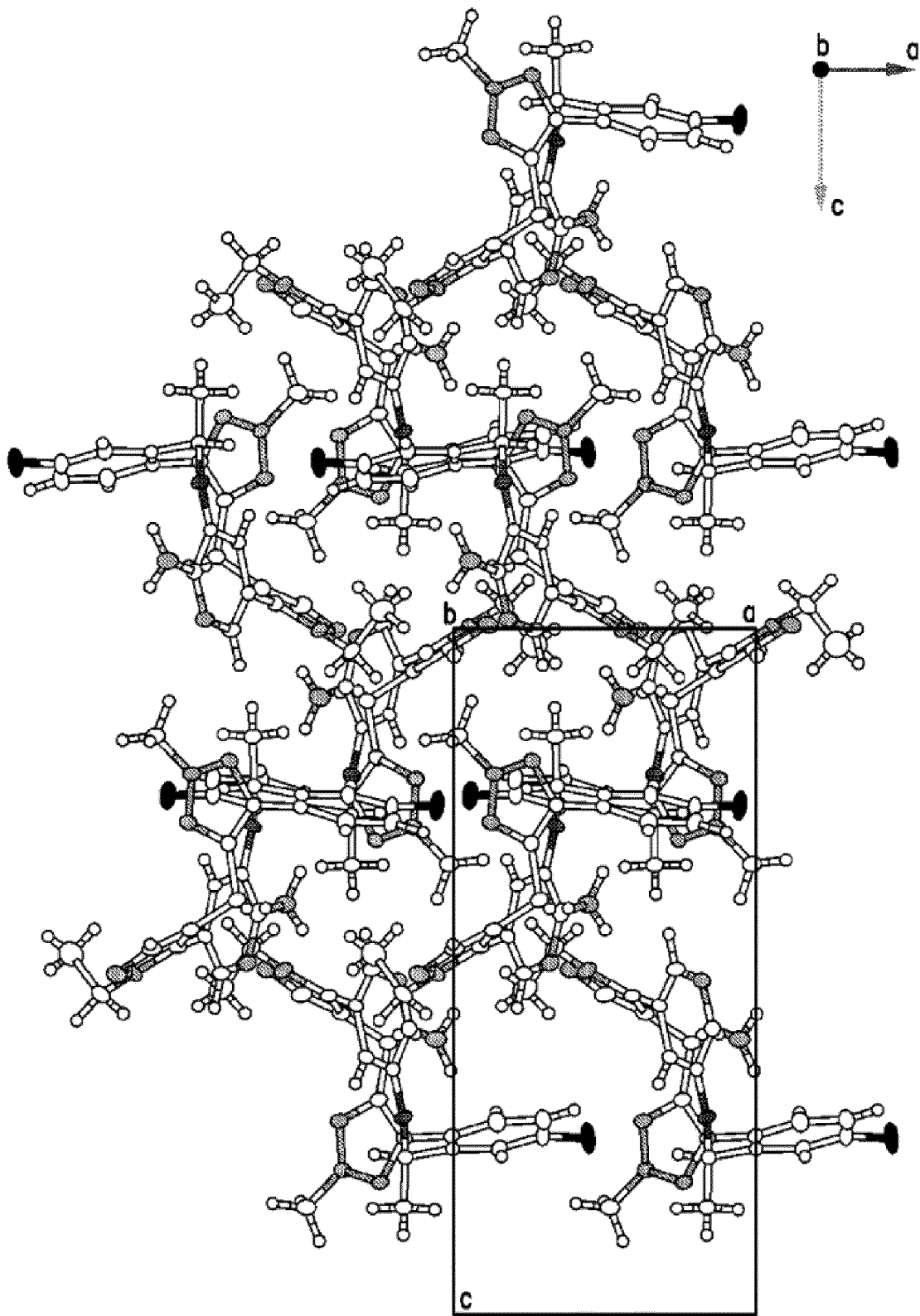
ФИГ. 21

FT-IR формы 7 свободного основания соединения 1



ФИГ. 22

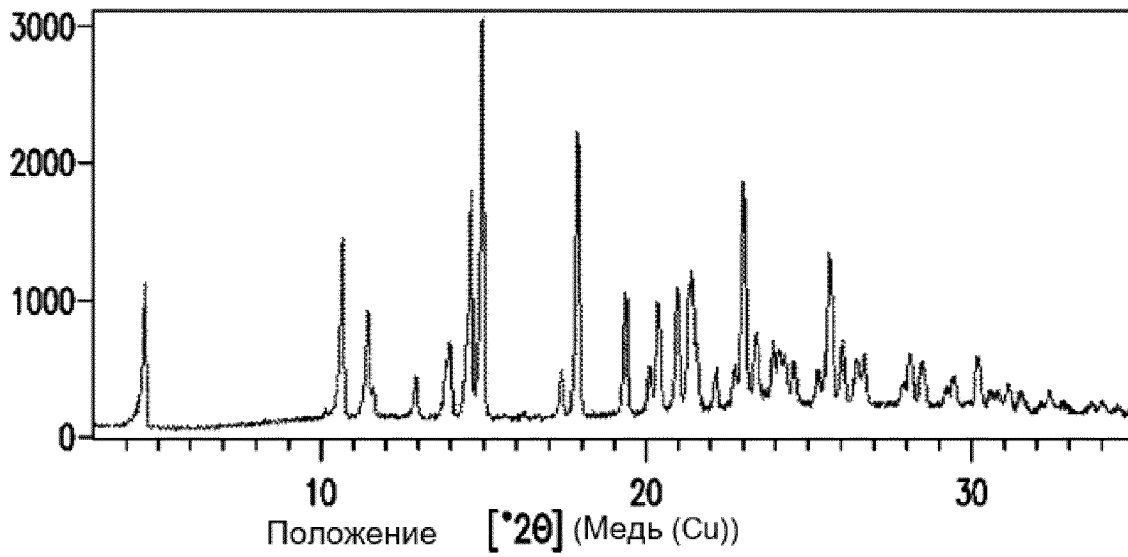
Элементарная ячейка из монокристаллической XRD формы 7 свободного основания соединения 1



ФИГ. 23

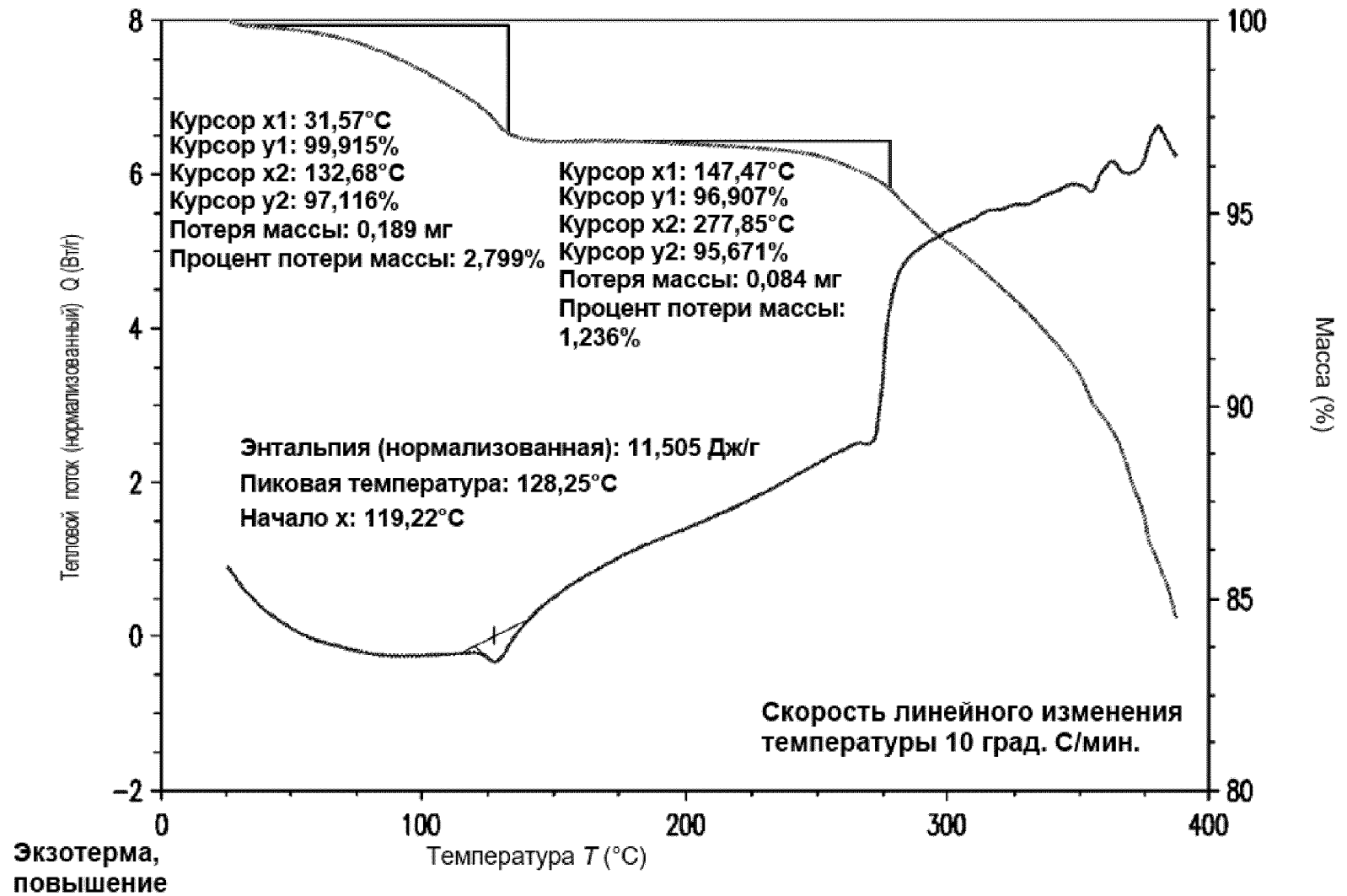
XRPD формы А безилатной соли соединения 1

Число импульсов

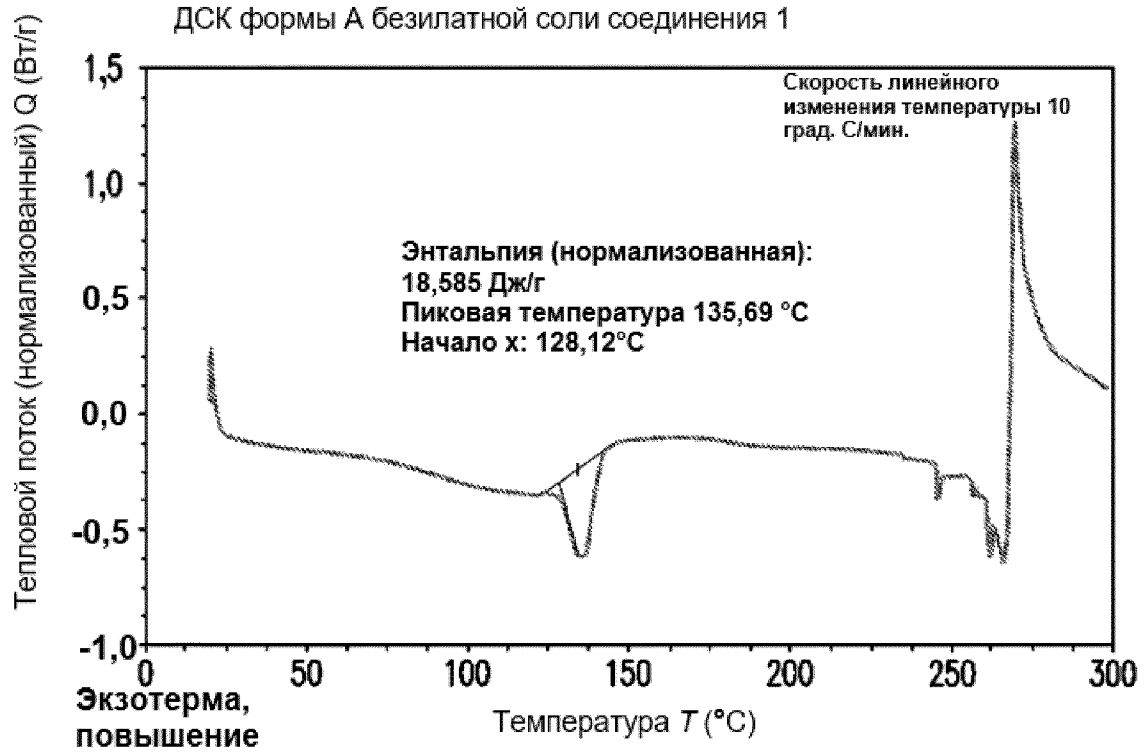


ФИГ. 24

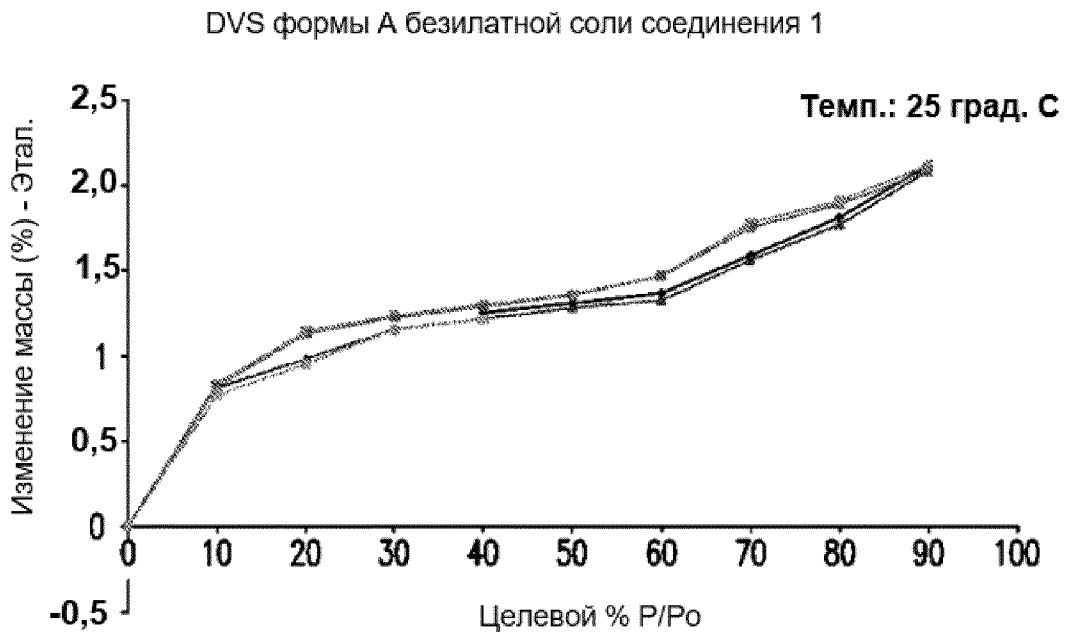
ТГА и ДСК формы А безилатной соли соединения 1



ФИГ. 25

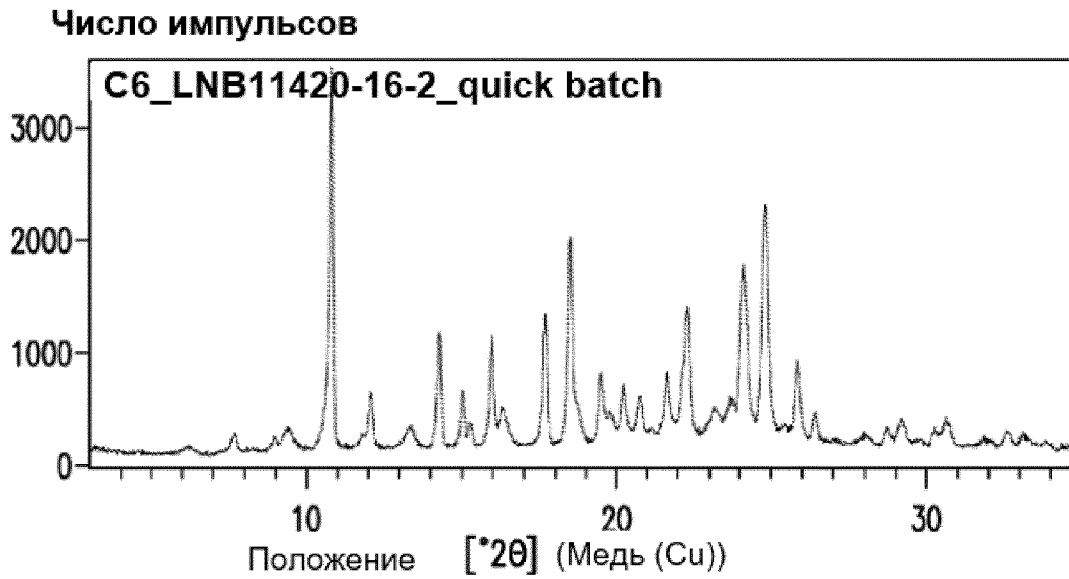


ФИГ. 26



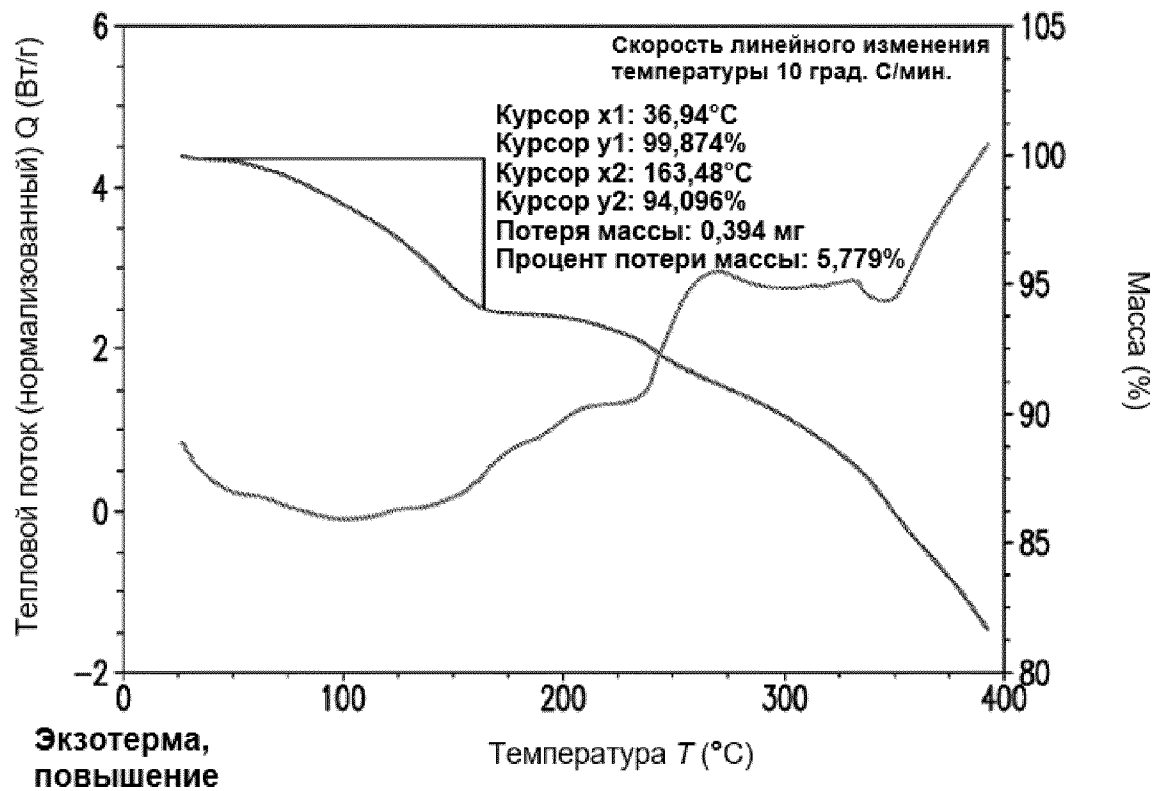
ФИГ. 27

XRPD формы А фосфатной соли соединения 1



ФИГ. 28

ТГА и ДСК формы А фосфатной соли соединения 1



ФИГ. 29