

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490553 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.15(51) Int. Cl. C07D 495/20 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 333/38 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.08.25

## (54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ СПИРОТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ APO1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/237,248; 63/306,831; 63/315,936

(32) 2021.08.26; 2022.02.04; 2022.03.02

(33) US

(86) PCT/US2022/041534

(87) WO 2023/028237 2023.03.02

(71) Заявитель:

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

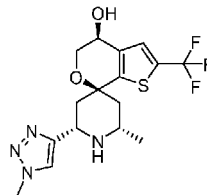
(72) Изобретатель:

Дэниел Кевин Бретт, Феррис  
Лори Энн, Ганьон Кевин Джеймс,  
Джудельсон Майкл Дэвид, Лай Мэй-  
Сиу, Магир Кортни К., Медек Алес,  
Пересыпкин Андрей, Роуз Питер  
Джемисон, Ши И, Тсэй Шарлин, Лоус  
Стивен У., Тисдейл Джастин (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены новые твердофазные формы соединения I, выбранные из формы A гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом и сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК, композиции, содержащие указанные формы, и способы их получения и применения, включая применения для лечения заболевания, опосредованного APO1 (такого как, например, заболевание почек, опосредованное APO1). В настоящем документе также предложены новые твердофазные формы соединения II, выбранные из формы A гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы A гемигидрата свободной формы соединения II и формы C свободной формы соединения II, композиции, содержащие указанные формы, и способы их получения и применения, включая применения для лечения заболевания, опосредованного APO1 (такого как, например, заболевание почек, опосредованное APO1).



(I)

A1

202490553

202490553

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580674EA/019

### ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ СПИРОТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ APOL1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/237248, поданной 26 августа 2021 года, предварительной заявки на патент США №63/306831, поданной 4 февраля 2022 года, и предварительной заявки на патент США №63/315936, поданной 2 марта 2022 года, содержание которых включено во всей полноте посредством ссылок.

[0002] В настоящем изобретении предложены твердые формы соединений, которые могут ингибировать аполипопротеин L1 (APOL1), и способы применения указанных твердых форм для лечения заболеваний, опосредованных APOL1, таких как, например, рак поджелудочной железы, заболевание почек, опосредованное APOL1, включая фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и/или не связанное с диабетом заболевание почек (НДЗП). В некоторых вариантах реализации ФСГС и/или НДЗП связаны с общими генетическими вариантами *APOL1* (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del). В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы связан с повышенным уровнем APOL1 (таким как, например, повышенный уровень APOL1 в раковых тканях в поджелудочной железе).

[0003] ФСГС представляет собой редкое заболевание почек, заболеваемость которым по всему миру по оценкам составляет от 0,2 до 1,1/100000/год. ФСГС представляет собой заболевание подоцитов (висцеральные эпителиальные клетки в клубочках), ответственное за протеинурию и прогрессирующее ухудшение почечной функции. НДЗП представляет собой заболевание почек, при котором происходит повреждение подоцитов или сосудистого ложа клубочков, которое не имеет признаков связи с диабетом. НДЗП представляет собой заболевание, характеризующееся гипертензией и прогрессирующим ухудшением почечной функции. Генетические исследования человека подтверждают участие вариантов G1 и G2 *APOL1* в качестве одной из причин индуцирования заболевания почек. У индивидуумов с 2 аллелями *APOL1* повышен риск развития терминальной стадии заболевания почек (ESKD), включая первичный (идиопатический) ФСГС, ФСГС, связанный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), НДЗП, артерионефросклероз, волчаночный нефрит, микроальбуминурию и хроническое заболевание почек. См., Р. Dummer et al., *Semin Nephrol.* 35(3): 222-236 (2015).

[0004] ФСГС и НДЗП могут быть разделены на разные подгруппы в зависимости от лежащей в их основе этиологии. Одна из однородных подгрупп ФСГС характеризуется наличием независимых общих вариантов последовательности в гене аполипопротеина L1 (APOL1), обозначенных G1 и G2, которые называют «аллелями риска APOL1». G1 кодирует коррелированную пару несинонимичных аминокислотных замен (S342G и I384M), G2 кодирует 2 аминокислотные делеции (N388del:Y389del) вблизи С-конца белка, и G0 представляет собой предковый аллель (низкого риска). Характерный фенотип НДЗП

встречается также у пациентов с вариантами APOL1 генетического риска. И при ФСГС, и при НДЗП, опосредованных APOL1, у пациентов, имеющих два аллеля риска, повышен уровень протеинурии и быстрее ухудшается функция почек по сравнению с пациентами с тем же заболеванием, у которых отсутствует или имеется только 1 вариант APOL1 генетического риска. В качестве альтернативы, при АМКД повышенный уровень протеинурии и ускоренное ухудшение функции почек также могут наблюдаться и у пациентов с одним аллелем риска. См., G. Vajgel et al., J. Rheumatol., ноябрь 2019 года, jrheum.190684.

[0005] APOL1 представляет собой белок массой 44 кДа, который экспрессируется только у человека, горилл и бабуинов. Ген APOL1 экспрессируется во многих органах человека, включая печень и почки. APOL1 вырабатывается, главным образом, в печени и содержит сигнальный пептид, который обеспечивает секрецию в кровотоки, где он циркулирует, связываясь с подгруппой липопротеинов высокой плотности. APOL1 отвечает за защиту от инвазивного паразита, *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*). APOL1 подвергается эндоцитозу *T. b. brucei* и транспортируется в лизосомы, где он встраивается в лизосомальную мембрану и образует поры, что приводит к набуханию и гибели паразита.

[0006] Хотя способность лизировать *T. b. brucei* является общей для всех 3 вариантов APOL1 (G0, G1 и G2), варианты G1 и G2 APOL1 придают дополнительную защиту от тех видов паразитов, которые вырабатывают белок, связанный с устойчивостью к сыворотке (SRA), который ингибирует G0 APOL1; варианты G1 и G2 APOL1 придают дополнительную защиту от видов трипаносом, которые вызывают сонную болезнь. Варианты G1 и G2 избегают ингибирования SRA; G1 придает дополнительную защиту от *T. b. gambiense* (который вызывает западноафриканскую сонную болезнь), при этом G2 придает дополнительную защиту от *T. b. rhodesiense* (который вызывает восточноафриканскую сонную болезнь).

[0007] В почке APOL1 экспрессируется в подоцитах, эндотелиальных клетках (включая эндотелиальные клетки клубочков) и некоторых канальцевых клетках. Подоцит-специфическая экспрессия G1 или G2 APOL1 (но не G0) у трансгенных мышей индуцирует структурные и функциональные изменения, включая альбуминурию, ухудшение почечной функции, нарушения подоцитов и гломерулосклероз. В соответствии с полученными данными варианты G1 и G2 APOL1 являются одной из причин индуцирования ФСГС и ускорения его прогрессирования у человека. У индивидуумов с аллелями риска APOL1 (т.е. имеющих гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей G1 APOL1 или G2 APOL1) повышен риск развития ФСГС, и они подвержены риску быстрого ухудшения функции почек при развитии ФСГС. Таким образом, ингибирование APOL1 может положительно влиять на индивидуумов, имеющих аллели риска APOL1.

[0008] Несмотря на то, что нормальная концентрация APOL1 в плазме является относительно высокой и может варьироваться у человека по меньшей мере в 20 раз, циркулирующий в кровотоке APOL1 не имеет причинной взаимосвязи с заболеванием почек. Тем не менее, полагают, что APOL1 в почках отвечает за развитие заболеваний

почек, включая ФСГС и НДЗП. В определенных условиях синтез белка *APOL1* может повышаться примерно в 200 раз под действием провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны или фактор некроза опухоли  $\alpha$ . Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что белок *APOL1* может образовывать рН-контролируемые  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  поры в клеточной мембране, что приводит к фактическому оттоку внутриклеточного  $\text{K}^+$  и в конечном итоге вызывает активацию местных и системных воспалительных ответов, отек и гибель клетки.

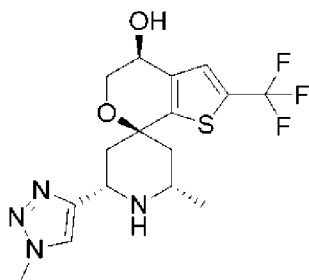
[0009] Риск терминальной стадии заболевания почек (ESKD) значительно выше у людей, недавние предки которых были родом из субсахарской Африки, по сравнению с людьми европейского происхождения. В США ESKD ответственна за практически такое же снижение продолжительности жизни у женщин, как и рак молочной железы, и вызывает повышенное сокращение продолжительности жизни у мужчин по сравнению с колоректальным раком.

[0010] ФСГС и НДЗП вызваны повреждением подоцитов, которые являются частью барьера для клубочковой фильтрации, что приводит к протеинурии. Пациенты с протеинурией подвержены повышенному риску развития ESKD и развития связанных с протеинурией осложнений, таких как инфекции или тромбозмболические события. Не существует ни стандартизированного режима, ни одобренных лекарственных средств для лечения ФСГС или НДЗП. В настоящее время с ФСГС и НДЗП борются при помощи симптоматического лечения (включая контроль кровяного давления с применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы), и пациентам с ФСГС и тяжелой протеинурией могут быть предложены высокие дозы стероидов. Существующие терапевтические варианты лечения НДЗП основаны на контроле кровяного давления и блокаде ренин-ангиотензиновой системы.

[0011] Кортикостероиды, отдельно или в комбинации с другими иммунодепрессантами, индуцируют ремиссию у незначительной части пациентов (например, ремиссию протеинурии у незначительной части пациентов) и связаны с многочисленными побочными эффектами. Тем не менее, ремиссия часто является непродолжительной даже у пациентов, изначально восприимчивых к лечению кортикостероидами и/или иммунодепрессантами. В результате, у пациентов, в частности, у индивидуумов, недавние предки которых были родом из субсахарской Африки, имеющих 2 аллеля риска *APOL1*, отмечается быстрое прогрессирование заболевания, которое приводит к терминальной стадии заболевания почек (ESRD). Таким образом, в медицине существует неудовлетворенная потребность в лечении ФСГС и НДЗП. В качестве иллюстрации, с учетом того, что *APOL1* является одной из причин индуцирования и ускорения прогрессирования заболевания почек, ингибирование *APOL1* должно положительно влиять на пациентов с заболеванием почек, опосредованным *APOL1*, в частности, на субъектов, у которых имеются два аллеля риска *APOL1* (т.е. которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей *G1* или *G2*).

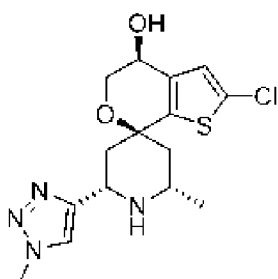
[0012] Кроме того, экспрессия гена *APOL1* нарушена при нескольких раковых заболеваниях (Lin et al., *Cell Death and Disease* (2021), 12:760). Недавно было обнаружено, что уровень *APOL1* аномально повышен в раковых тканях в поджелудочной железе человека по сравнению со смежными тканями и связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов с раком поджелудочной железы. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* нокдаун *APOL1* значительно подавлял пролиферацию раковых клеток и способствовал апоптозу раковых клеток поджелудочной железы.

[0013] Соединение **I**, способ его получения и физико-химические данные описаны на примере соединения **181** в международной заявке PCT/US2021/047754, поданной 26 августа, 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.



(соединение **I**)

[0014] Соединение **II**, способ его получения и физико-химические данные описаны на примере соединения **174** в международной заявке PCT/US2021/047754, поданной 26 августа, 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.



(соединение **II**)

[0015] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, форма А гидрата фосфатной соли соединения **I**, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных *APOL1*, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0016] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, моногидрат свободной формы соединения **I**, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных *APOL1*, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0017] Согласно другому аспекту изобретения предложены новая твердофазная форма, форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл), которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных *APOL1*, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0018] Согласно другому аспекту изобретения предложены новая твердофазная форма, форма В малеата соединения I (соль или сокристалл), которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0019] Согласно другому аспекту изобретения предложены новая твердофазная форма, форма А фумарата соединения I (соль или сокристалл), которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0020] Согласно другому аспекту изобретения предложены новая твердофазная форма, форма В свободной формы соединения I, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0021] Согласно другому аспекту изобретения предложены новая твердофазная форма, форма С свободной формы соединения I, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0022] Согласно другому аспекту изобретения предложены новые твердофазные формы, сольват фосфатной соли соединения I с метанолом и сольват фосфатной соли соединения I с МЭК, которые можно применять для получения терапевтических твердых форм соединения I.

[0023] Согласно другому аспекту изобретения предложены новая твердофазная форма, форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0024] Согласно другому аспекту изобретения предложены новая твердофазная форма, форма А гемигидрата свободной формы соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0025] Согласно другому аспекту изобретения предложены новая твердофазная форма, форма С свободной формы соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0026] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, форма А свободной формы соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0027] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, форма В свободной формы соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0028] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, четверть-гидрат свободной формы соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0029] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, смесь гидратов свободной формы соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0030] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, моногидрат свободной формы соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0031] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, дигидрат свободной формы соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0032] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0033] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, форма А фосфатной соли соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0034] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новая твердофазная форма, форма С фосфатной соли соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0035] Согласно одному из аспектов изобретения предложены аморфная свободная форма соединения II, которую можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как ФСГС, НДЗП и рак поджелудочной железы, и способы ее получения.

[0036] Согласно другому аспекту изобретения предложены новые твердофазные формы соединения II, включая сольват свободной формы соединения II с МЭК, сольват свободной формы соединения II с IPA, сольват свободной формы соединения II с MeOH и форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном, которые можно применять для получения терапевтических твердых форм соединения II.

[0037] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения заболевания, опосредованного APO1 (такого как, например, рак поджелудочной железы, ФСГС и/или НДЗП), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой

формы соединения **I**, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**, моногидрата свободной формы соединения **I**, формы А малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения **I** и формы С свободной формы соединения **I**, или содержащей ее фармацевтической композиции.

[0038] В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется 1 аллель риска *APOL1*. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется 2 аллеля риска *APOL1*.

[0039] В некоторых вариантах реализации способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного агента субъекту, нуждающемуся в этом, либо в составе той же фармацевтической композиции, что и твердая форма соединения **I**, либо в виде отдельных композиций.

[0040] В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения **I** и по меньшей мере один дополнительный активный агент вводят совместно в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения **I** и по меньшей мере один дополнительный активный агент вводят совместно в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения **I** и по меньшей мере один дополнительный активный агент вводят совместно и одновременно. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения **I** и по меньшей мере один дополнительный активный агент вводят совместно и последовательно.

[0041] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения заболевания, опосредованного *APOL1* (такого как, например, рак поджелудочной железы, ФСГС и/или НДЗП), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой формы соединения **II**, выбранной из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**, формы С свободной формы соединения **II**, формы А свободной формы соединения **II**, формы В свободной формы соединения **II**, четверть-гидрата свободной формы соединения **II**, смеси гидратов свободной формы соединения **II**, моногидрата свободной формы соединения **II**, дигидрата свободной формы соединения **II**, формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH, формы А фосфатной соли соединения **II** и формы С фосфатной соли соединения **II**, или содержащей ее фармацевтической композиции.

[0042] В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется 1 аллель риска *APOL1*. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется 2 аллеля риска *APOL1*.

[0043] В некоторых вариантах реализации способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного агента субъекту, нуждающемуся в этом, либо в составе той же фармацевтической композиции, что и твердая форма соединения **II**, либо в виде отдельных композиций.

[0044] В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения **II** и по меньшей мере один дополнительный активный агент вводят совместно в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации твердую форму



соединения II и по меньшей мере один дополнительный активный агент вводят совместно в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения II и по меньшей мере один дополнительный активный агент вводят совместно и одновременно. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения II и по меньшей мере один дополнительный активный агент вводят совместно и последовательно.

[0045] Также предложены способы ингибирования APO1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой формы соединения I, выбранной из формы A гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы A малеата соединения I (соль или сокристалл), формы B малеата соединения I (соль или сокристалл), формы A фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы B свободной формы соединения I и формы C свободной формы соединения I, или содержащей ее фармацевтической композиции.

[0046] Также предложены способы ингибирования APO1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой формы соединения II, выбранной из формы A гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы A гемигидрата свободной формы соединения II, формы C свободной формы соединения II, формы A свободной формы соединения II, формы B свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы B сольвата свободной формы соединения II с EtOH, формы A фосфатной соли соединения II и формы C фосфатной соли соединения II, или содержащей ее фармацевтической композиции.

[0047] Также в настоящем документе описана твердая форма соединения I, выбранная из формы A гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы A малеата соединения I (соль или сокристалл), формы B малеата соединения I (соль или сокристалл), формы A фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы B свободной формы соединения I и формы C свободной формы соединения I, для применения в терапии. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения I объединяют по меньшей мере с одним дополнительным активным агентом для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В некоторых вариантах реализации в случае одновременного применения твердая форма соединения I и по меньшей мере один дополнительный активный агент находятся в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах реализации в случае одновременного применения твердая форма соединения I и по меньшей мере один дополнительный активный агент находятся совместно в одной фармацевтической композиции.

[0048] Также в настоящем документе описана твердая форма соединения II, выбранная из формы A гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы A гемигидрата свободной формы соединения II, формы C свободной формы соединения II, формы A

свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, аморфной свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, для применения в терапии. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения II объединяют по меньшей мере с одним дополнительным активным агентом для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В некоторых вариантах реализации в случае одновременного применения твердая форма соединения II и по меньшей мере один дополнительный активный агент находятся в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах реализации в случае одновременного применения твердая форма соединения II и по меньшей мере один дополнительный активный агент находятся совместно в одной фармацевтической композиции.

[0049] Также в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения I, выбранную из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения I и формы С свободной формы соединения I, для применения в терапии.

[0050] Также в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения II, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, аморфной свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, для применения в терапии.

[0051] Следует понимать, что упоминание в настоящем документе способов лечения и/или ингибирования (например, способов лечения ФСГС и/или НДЗП; способов ингибирования APO1) с применением одного или более соединений (например, одной или более твердых форм соединения I или соединения II, таких как описано в настоящем документе) также следует толковать как описание:

- одного или более соединений (например, одной или более твердых форм соединения I или соединения II) для применения в способах лечения и/или ингибирования; и/или

- применения одного или более соединений (например, одной или более твердых форм соединения I или соединения II) для получения лекарственного средства для лечения и/или ингибирования.

## 1. Краткое описание графических материалов

[0052] На **ФИГ. 1** изображена дифрактограмма XRPD сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом.

[0053] На **ФИГ. 2** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом.

[0054] На **ФИГ. 3** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом.

[0055] На **ФИГ. 4** изображен спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом.

[0056] На **ФИГ. 5** изображена дифрактограмма XRPD формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% отн.вл.

[0057] На **ФИГ. 6** изображена дифрактограмма XRPD формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% отн.вл. (черная кривая) или 90% отн.вл. (серая кривая).

[0058] На **ФИГ. 7** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** при 43% отн.вл.

[0059] На **ФИГ. 8** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** при 43% отн.вл.

[0060] На **ФИГ. 9** изображено влияние относительной влажности на спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**.

[0061] На **ФИГ. 10** изображен спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** при 43% отн.вл.

[0062] На **ФИГ. 11** изображено влияние относительной влажности на спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**.

[0063] На **ФИГ. 12** изображена термограмма ТГА формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**.

[0064] На **ФИГ. 13** изображена кривая ДСК формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**.

[0065] На **ФИГ. 14** изображена дифрактограмма XRPD моногидрата свободной формы соединения **I**.

[0066] На **ФИГ. 15** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР моногидрата свободной формы соединения **I**.

[0067] На **ФИГ. 16** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР дегидратированного моногидрата свободной формы соединения **I**.

[0068] На **ФИГ. 17** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР моногидрата свободной формы соединения **I**.

[0069] На **ФИГ. 18** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР дегидратированного моногидрата свободной формы соединения **I**.

[0070] На **ФИГ. 19** изображена термограмма ТГА моногидрата свободной формы соединения **I**.

[0071] На **ФИГ. 20** изображена кривая ДСК моногидрата свободной формы соединения **I**.

[0072] На **ФИГ. 21** изображена дифрактограмма XRPD сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК.

[0073] На **ФИГ. 22** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК.

[0074] На **ФИГ. 23** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК.

[0075] На **ФИГ. 24** изображена дифрактограмма XRPD формы **A** гемигидрата фосфатной соли соединения **II**.

[0076] На **ФИГ. 25** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР формы **A** гемигидрата фосфатной соли соединения **II**.

[0077] На **ФИГ. 26** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР дегидратированной формы **A** гемигидрата фосфатной соли соединения **II**.

[0078] На **ФИГ. 27A** изображен спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  ЯМР формы **A** гемигидрата фосфатной соли соединения **II**.

[0079] На **ФИГ. 27B** изображен спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  ЯМР дегидратированной формы **A** гемигидрата фосфатной соли соединения **II**.

[0080] На **ФИГ. 28** изображена термограмма ТГА формы **A** гемигидрата фосфатной соли соединения **II**.

[0081] На **ФИГ. 29** изображена кривая ДСК формы **A** гемигидрата фосфатной соли соединения **II**.

[0082] На **ФИГ. 30A** изображена дифрактограмма XRPD формы **A** гемигидрата свободной формы соединения **II**, полученная при температуре окружающей среды ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ).

[0083] На **ФИГ. 30B** изображена дифрактограмма XRPD формы **A** гемигидрата свободной формы соединения **II**, полученная при температуре от  $40^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ .

[0084] На **ФИГ. 30C** изображена дифрактограмма XRPD формы **A** гемигидрата свободной формы соединения **II**, полученная при температуре от  $60^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ .

[0085] На **ФИГ. 31** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР формы **A** гемигидрата свободной формы соединения **II**.

[0086] **ФИГ. 32** намеренно оставлена пустой.

[0087] На **ФИГ. 33** изображена термограмма ТГА формы **A** гемигидрата свободной формы соединения **II**.

[0088] На **ФИГ. 34** изображена кривая ДСК формы **A** гемигидрата свободной формы соединения **II**.

[0089] На **ФИГ. 35** изображена дифрактограмма XRPD формы **C** свободной формы соединения **II**, полученная при комнатной температуре ( $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ).

[0090] На **ФИГ. 36** изображена термограмма ТГА формы **C** свободной формы соединения **II**.

- [0091] На **ФИГ. 37** изображена кривая ДСК формы С свободной формы соединения
- II.**
- [0092] На **ФИГ. 38** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР формы С свободной формы соединения **II.**
- [0093] На **ФИГ. 39** изображена дифрактограмма XRPD формы А малеата соединения
- I.**
- [0094] На **ФИГ. 40** изображена термограмма ТГА формы А малеата соединения **I.**
- [0095] На **ФИГ. 41** изображена кривая ДСК формы А малеата соединения **I.**
- [0096] На **ФИГ. 42** изображена дифрактограмма XRPD формы В малеата соединения
- I.**
- [0097] На **ФИГ. 43** изображена термограмма ТГА формы В малеата соединения **I.**
- [0098] На **ФИГ. 44** изображена кривая ДСК формы В малеата соединения **I.**
- [0099] На **ФИГ. 45** изображена дифрактограмма XRPD формы А фумарата соединения **I.**
- [00100] На **ФИГ. 46** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы А фумарата соединения **I.**
- [00101] На **ФИГ. 47** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы А фумарата соединения **I.**
- [00102] На **ФИГ. 48** изображена термограмма ТГА формы А фумарата соединения
- I.**
- [00103] На **ФИГ. 49** изображена кривая ДСК формы А фумарата соединения **I.**
- [00104] На **ФИГ. 50** изображена дифрактограмма XRPD формы В свободной формы соединения **I.**
- [00105] На **ФИГ. 51** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы В свободной формы соединения **I.**
- [00106] На **ФИГ. 52** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы В свободной формы соединения **I.**
- [00107] На **ФИГ. 53** изображена термограмма ТГА формы В свободной формы соединения **I.**
- [00108] На **ФИГ. 54** изображена кривая ДСК формы В свободной формы соединения
- I.**
- [00109] На **ФИГ. 55** изображена дифрактограмма XRPD формы С свободной формы соединения **I.**
- [00110] На **ФИГ. 56** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы С свободной формы соединения **I.**
- [00111] На **ФИГ. 57** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы С свободной формы соединения **I.**
- [00112] На **ФИГ. 58** изображена термограмма ТГА формы С свободной формы соединения **I.**

[00113] На **ФИГ. 59** изображена кривая ДСК формы С свободной формы соединения **I**.

[00114] На **ФИГ. 60** изображена дифрактограмма XRPD формы А свободной формы соединения **II**.

[00115] На **ФИГ. 61** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы А свободной формы соединения **II**.

[00116] На **ФИГ. 62** изображена термограмма ТГА формы А свободной формы соединения **II**.

[00117] На **ФИГ. 63** изображена кривая ДСК формы А свободной формы соединения **II**.

[00118] На **ФИГ. 64** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы В свободной формы соединения **II**.

[00119] На **ФИГ. 65** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР физической смеси четверть-гидрата свободной формы соединения **II** и примерно 19% формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**.

[00120] На **ФИГ. 66** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР четверть-гидрата свободной формы соединения **II** за вычетом спектра формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**.

[00121] На **ФИГ. 67** изображена дифрактограмма XRPD смеси гидратов свободной формы соединения **II**.

[00122] На **ФИГ. 68** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения **II**.

[00123] На **ФИГ. 69** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР дигидрата свободной формы соединения **II** в смеси примерно с 29% формы А гемигидрата свободной формы соединения **II** и примерно с 18% формы А свободной формы соединения **II**.

[00124] На **ФИГ. 70** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР дигидрата свободной формы соединения **II** (за вычетом спектров примерно 29% формы А гемигидрата свободной формы соединения **II** и примерно 18% формы А свободной формы соединения **II**).

[00125] На **ФИГ. 71** изображена дифрактограмма XRPD формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH.

[00126] На **ФИГ. 72** изображена термограмма ТГА формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH.

[00127] На **ФИГ. 73** изображена кривая ДСК формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH.

[00128] На **ФИГ. 74** изображена дифрактограмма XRPD сольвата свободной формы соединения **II** с IPA.

[00129] На **ФИГ. 75** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР сольвата свободной формы соединения **II** с IPA.

[00130] На **ФИГ. 76** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPDAS ЯМР сольвата свободной формы соединения **II** с МЭК.

[00131] На **ФИГ. 77** изображена дифрактограмма XRPD сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH.

[00132] На **ФИГ. 78** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPDAS ЯМР сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH.

[00133] На **ФИГ. 79** изображена термограмма TGA сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH.

[00134] На **ФИГ. 80** изображена кривая ДСК сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH.

[00135] На **ФИГ. 81** изображена дифрактограмма XRPD аморфной свободной формы соединения **II**.

[00136] На **ФИГ. 82** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPDAS ЯМР аморфной свободной формы соединения **II**.

[00137] На **ФИГ. 83** изображена термограмма TGA аморфной свободной формы соединения **II**.

[00138] На **ФИГ. 84** изображена кривая ДСК аморфной свободной формы соединения **II**.

[00139] На **ФИГ. 85** изображена дифрактограмма XRPD формы А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном.

[00140] На **ФИГ. 86** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPDAS ЯМР формы А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном.

[00141] На **ФИГ. 87** изображена термограмма TGA формы А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном.

[00142] На **ФИГ. 88** изображена кривая ДСК формы А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном.

[00143] На **ФИГ. 89** изображена дифрактограмма XRPD формы А фосфатной соли соединения **II**.

[00144] На **ФИГ. 90** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPDAS ЯМР формы А фосфатной соли соединения **II**.

[00145] На **ФИГ. 91** изображен спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  CPDAS ЯМР формы А фосфатной соли соединения **II**.

[00146] На **ФИГ. 92** изображена термограмма TGA формы А фосфатной соли соединения **II**.

[00147] На **ФИГ. 93** изображена кривая ДСК формы А фосфатной соли соединения **II**.

[00148] На **ФИГ. 94** изображена дифрактограмма XRPD формы С фосфатной соли соединения **II**.

[00149] На **ФИГ. 95** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  CPDAS ЯМР формы С фосфатной соли соединения **II**.

[00150] На **ФИГ. 96** изображена термограмма ТГА формы С фосфатной соли соединения **II**.

[00151] На **ФИГ. 97** изображена кривая ДСК формы С фосфатной соли соединения **II**.

[00152] На **ФИГ. 98** изображена дифрактограмма XRPD формы В фосфатной соли соединения **I**.

[00153] На **ФИГ. 99** изображена термограмма ТГА формы В фосфатной соли соединения **I**.

[00154] На **ФИГ. 100** изображена кривая ДСК формы В фосфатной соли соединения **I**.

[00155] На **ФИГ. 101** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР формы В фосфатной соли соединения **I**.

[00156] На **ФИГ. 102** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР формы В фосфатной соли соединения **I**.

[00157] На **ФИГ. 103** изображен спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  ЯМР формы В фосфатной соли соединения **I**.

[00158] На **ФИГ. 104** изображена дифрактограмма XRPD формы С фосфатной соли соединения **I**.

[00159] На **ФИГ. 105** изображена термограмма ТГА формы С фосфатной соли соединения **I**.

[00160] На **ФИГ. 106** изображена кривая ДСК формы С фосфатной соли соединения **I**.

[00161] На **ФИГ. 107** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР формы С фосфатной соли соединения **I**.

[00162] На **ФИГ. 108** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР формы С фосфатной соли соединения **I**.

[00163] На **ФИГ. 109** изображен спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  ЯМР формы С фосфатной соли соединения **I**.

[00164] На **ФИГ. 110** изображена дифрактограмма XRPD смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I**.

[00165] На **ФИГ. 111** изображена термограмма ТГА смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I**.

[00166] На **ФИГ. 112** изображена кривая ДСК смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I**.

[00167] На **ФИГ. 113** изображен спектр твердотельного  $^{13}\text{C}$  ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I**.

[00168] На **ФИГ. 114** изображен спектр твердотельного  $^{19}\text{F}$  ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I**.

[00169] На **ФИГ. 115** изображен спектр твердотельного  $^{31}\text{P}$  ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I**.



## 2. Определения

[00170] Термин «APOL1» в настоящем документе обозначает белок аполипопротеин L1, и термин «*APOL1*» обозначает ген аполипопротеина L1.

[00171] Термин «заболевание, опосредованное APOL1» относится к заболеванию или состоянию, связанному с нарушением APOL1 (например, с определенными генетическими вариантами *APOL1*; с повышенным уровнем APOL1). В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APOL1. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется два аллеля риска *APOL1*, например, с пациентами, которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей *G1* или *G2*. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется один аллель риска *APOL1*.

[00172] Термин «заболевание почек, опосредованное APOL1» относится к заболеванию или состоянию, при котором нарушается функция почек и которое может быть связано с APOL1. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется два аллеля риска *APOL1*, например, с пациентами, которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей *G1* или *G2*. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное APOL1, представляет собой хроническое заболевание почек или протеинурию.

[00173] Термин «ФСГС» в настоящем документе обозначает фокальный сегментарный гломерулосклероз, который представляет собой заболевание подоцитов (висцеральные эпителиальные клетки в клубочках), ответственное за протеинурию и прогрессирующее ухудшение почечной функции. В некоторых вариантах реализации ФСГС связан с двумя аллелями риска *APOL1*.

[00174] Термин «НДЗП» в настоящем документе обозначает не связанное с диабетом заболевание почек, которое характеризуется тяжелой гипертензией и прогрессирующим ухудшением почечной функции. В некоторых вариантах реализации НДЗП связано с двумя аллелями риска *APOL1*.

[00175] Термины «ESKD» и «ESRD» используют в настоящем документе взаимозаменяемо для описания терминальной стадии заболевания почек или терминальной стадии почечного заболевания. ESKD/ESRD представляет собой терминальную стадию заболевания почек, т.е. почечную недостаточность, и означает, что функционирование почек прекратилось настолько, что пациент не сможет выжить без диализа или трансплантации почки. В некоторых вариантах реализации ESKD/ESRD связана с двумя аллелями риска *APOL1*.

[00176] Термин «соединение» при описании соединения согласно настоящему изобретению относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, если только оно не обозначено как совокупность стереоизомеров (например, совокупность рацематов, совокупность цис-/транс-стереоизомеров или совокупность (*E*)- и (*Z*)-стереоизомеров), с тем исключением, что среди атомов, составляющих молекулы, могут встречаться их изотопные варианты. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное конкретной химической структурой, содержащей указанное число атомов дейтерия, также может содержать меньшие количества изотопологов, при этом в указанной структуре один или более атомов дейтерия в указанных положениях заменены на атомы водорода. Относительное количество указанных изотопологов в соединении согласно настоящему изобретению может зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту реагентов, применяемых для получения соединения, и эффективность встраивания изотопов на разных стадиях синтеза, применяемых для получения соединения. Тем не менее, как изложено выше, относительное количество указанных изотопологов в соединении в целом может составлять менее 49,9%. В других вариантах реализации относительное количество указанных изотопологов в соединении в целом может составлять менее 47,5%, менее 40%, менее 32,5%, менее 25%, менее 17,5%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5%.

[00177] Термин «стабильный» в настоящем документе относится к соединениям или твердым формам, которые по существу не изменяются при воздействии в условиях, при которых допускается их получение, обнаружение и предпочтительно их выделение, очистка и применение для одной или более задач, описанных в настоящем документе.

[00178] Термин «химический стабильный» в настоящем документе означает, что твердая форма соединения **I** или соединения **II** не разлагается на одно или более разных химических соединений при воздействии в указанных условиях, например 40°C/75% относительной влажности, в течение указанного периода времени, например 1 дня, 2 дней, 3 дней, 1 недели, 2 недель или дольше. В некоторых вариантах реализации разлагается менее 25% твердой формы соединения **I** или соединения **II**. В некоторых вариантах реализации в указанных условиях разлагается менее чем примерно 20%, менее чем примерно 15%, менее чем примерно 10%, менее чем примерно 5%, менее чем примерно 3%, менее чем примерно 1%, менее чем примерно 0,5% формы соединения **I** или соединения **II**. В некоторых вариантах реализации разлагается не поддающееся обнаружению количество твердой формы соединения **I** или соединения **II**.

[00179] Термин «физически стабильный» в настоящем документе означает, что твердая форма соединения **I** или соединения **II** не превращается в одну или более отличающихся физических форм соединения **I** или соединения **II** (например, твердых форм, отличающихся при измерении путем XRPD, ДСК и т.д.) при воздействии в указанных условиях, например 40°C/75% относительной влажности, в течение указанного периода времени, например 1 дня, 2 дней, 3 дней, 1 недели, 2 недель или дольше. В некоторых вариантах реализации при воздействии в указанных условиях менее 25% твердой формы

соединения **I** или соединения **II** превращается в одну или более отличающихся физических форм. В некоторых вариантах реализации при воздействии в указанных условиях менее чем примерно 20%, менее чем примерно 15%, менее чем примерно 10%, менее чем примерно 5%, менее чем примерно 3%, менее чем примерно 1%, менее чем примерно 0,5% твердой формы соединения **I** или соединения **II** превращается в одну или более отличающихся физических форм соединения **I** или соединения **II**. В некоторых вариантах реализации не поддающееся обнаружению количество твердой формы соединения **I** или соединения **II** превращается в одну или более отличающихся физическими свойствами твердых форм соединения **I** или соединения **II**.

[00180] В настоящем документе термин «гидрат» относится к любому кристаллическому соединению **I** или кристаллическому соединению **II**, в кристаллической решетке которого содержится вода. Стехиометрия гидрата соединения **I** или гидрата соединения **II** может варьироваться. Например, гидрат соединения **I** или соединения **II** может представлять собой четверть-гидрат, гемигидрат, моногидрат, дигидрат или частично дегидратированную форму.

[00181] Форма «свободной формы» соединения не содержит образованную ионными связями соль. Следует отметить, что описанные количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в настоящем документе приведены в пересчете на форму свободного основания. Например, «10 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения **I** и его фармацевтически приемлемых солей» включает 10 мг соединения **I** и массу фармацевтически приемлемой соли соединения **I**, эквивалентную 10 мг соединения **I**.

[00182] «Выбран из» и «отобран из» используют в настоящем документе взаимозаменяемо.

[00183] В настоящем документе термин «растворитель» относится к любой жидкости, в которой продукт по меньшей мере отчасти растворим (растворимость продукта составляет >1 г/л).

[00184] Неограничивающие примеры подходящих растворителей, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению, включают воду, метанол (MeOH), этанол (EtOH), дихлорметан или «метиленхлорид» (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), толуол, ацетонитрил (MeCN), диметилформамид (DMФА), диметилсульфоксид (ДМСО), метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), гептаны, изопропилацетат (IPAc), *трет*-бутилацетат (*t*-BuOAc), изопропиловый спирт (IPA), тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (2-Me-ТГФ), метилэтилкетон (МЭК), *трет*-бутанол, диэтиловый эфир (Et<sub>2</sub>O), метил-*трет*-бутиловый эфир (MTБЭ), 1,4-диоксан и *N*-метилпирролидон (NMP).

[00185] Неограничивающие примеры аминовых оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), *N*-метилморфолин (NMM), триэтиламин (Et<sub>3</sub>N; ТЭА), диизопропилэтиламин (*i*-Pr<sub>2</sub>EtN; DIPEA), пиридин, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (TBD), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (MTBD), *t*-Bu-тетраметилгуанидин,

пиридин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN) и бич(триметилсилил)амид калия (KHMDS).

[00186] Неограничивающие примеры карбонатных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, карбонат натрия ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), карбонат калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), карбонат цезия ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), карбонат лития ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ), бикарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ) и бикарбонат калия ( $\text{KHCO}_3$ ).

[00187] Неограничивающие примеры алкоксидных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, *t*-AmOLi (*трет*-амилат лития), *t*-AmONa (*трет*-амилат натрия), *t*-AmOK (*трет*-амилат калия), *трет*-бутоксид натрия ( $\text{NaOtBu}$ ), *трет*-бутоксид калия ( $\text{KOtBu}$ ) и метоксид натрия ( $\text{NaOMe}$ ;  $\text{NaOCH}_3$ ).

[00188] Неограничивающие примеры гидроксидных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, гидроксид лития ( $\text{LiOH}$ ), гидроксид натрия ( $\text{NaOH}$ ) и гидроксид калия ( $\text{KOH}$ ).

[00189] Неограничивающие примеры фосфатных оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, трехосновный фосфат натрия ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ), трехосновный фосфат калия ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ), двухосновный фосфат калия ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) и одноосновный фосфат калия ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ).

[00190] Неограничивающие примеры кислот, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, трифторуксусную кислоту (ТФУК), хлороводородную кислоту ( $\text{HCl}$ ), метансульфо кислоту ( $\text{MsOH}$ ), фосфорную кислоту ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) и серную кислоту ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).

[00191] Неограничивающие примеры органических кислот, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, уксусную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту и малоновую кислоту.

[00192] Неограничивающие примеры минеральных кислот, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, хлороводородную кислоту ( $\text{HCl}$ ), азотную кислоту ( $\text{HNO}_3$ ), фосфорную кислоту ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), фтороводородную кислоту ( $\text{HF}$ ) и серную кислоту ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).

[00193] Неограничивающим примером карбоновой кислоты, которую можно применять в настоящем изобретении, является трихлоруксусная кислота.

[00194] Неограничивающим примером фосфоновой кислоты, которую можно применять в настоящем изобретении, является фенилфосфоновая кислота.

[00195] Неограничивающие примеры сульфокислот, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, *p*-толуолсульфо кислоту, бензолсульфо кислоту, 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфо кислоту (HEPES) и метансульфо кислоту.

[00196] Неограничивающие примеры гидроксидов металлов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, гидроксид лития ( $\text{LiOH}$ ), гидроксид натрия ( $\text{NaOH}$ ), гидроксид цезия ( $\text{CsOH}$ ) и гидроксид калия ( $\text{KOH}$ ).

[00197] Неограничивающие примеры активирующих агентов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, карбонилдиимидазол, гидроксibenзотриазол (HOBt) и *N, N*-диметиламинопиридин (DMAP).

[00198] Неограничивающие примеры бромирующих агентов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, бром ( $\text{Br}_2$ ), *N*-бромсукцинимид (NBS) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH).

[00199] Неограничивающие примеры реагентов на основе фосфония, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония (BOP), гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси-триспирролидинофосфония (PyBOP), гексафторфосфат 7-азабензотриазол-1-илокси)триспирролидинофосфония (PyAOP).

[00200] Неограничивающие примеры реагентов для пептидного сочетания, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, *N, N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC), гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида, гидрохлорид *N*-этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) и ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (T3P).

[00201] Неограничивающие примеры ацетилирующих реагентов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, ацетилхлорид, ацетилбромид и уксусный ангидрид.

[00202] Неограничивающие примеры йодирующих реагентов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, йод ( $\text{I}_2$ ), *N*-йодсукцинимид (NIS) и 1,3-дийод-5,5-диметилгидантоин (DIH).

[00203] Неограничивающие примеры реагентов на основе урония, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния (HATU), гексафторфосфат *N, N, N', N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония (HBTU).

[00204] Неограничивающие примеры трифторметилирующих реагентов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, (1,10-фенантролин)(трифторметил)медь (I).

[00205] Неограничивающие примеры нуклеофильных метилирующих агентов, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, например, MeLi и MeMgBr.

[00206] В настоящем документе термины «приблизительно» и «примерно» при использовании в отношении количеств, объемов, продолжительности взаимодействия, реакционной температуры и т.д. обозначают допустимую ошибку для конкретного значения, определяемого специалистом обычной квалификации в данной области техники, которая отчасти зависит от способа измерения или определения значения. В некоторых вариантах реализации термин «приблизительно» и «примерно» обозначает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В определенных вариантах реализации термин «приблизительно» и «примерно» обозначает в пределах 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%,

5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1% или 0,05% от заданного значения или диапазона. В настоящем документе символ «~», находящийся непосредственно перед числовой величиной, имеет такое же значение, что и термины «приблизительно» и «примерно».

[00207] Термины «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

[00208] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к такому количеству соединения, которое обеспечивает желаемый эффект, для которого его и вводят (например, облегчение одного или более симптомов ФСГС и/или НДЗП, снижение тяжести ФСГС и/или НДЗП или симптома ФСГС и/или НДЗП и/или ослабление прогрессирования ФСГС и/или НДЗП или симптома ФСГС и/или НДЗП). Точное количество эффективной дозы может зависеть от задачи лечения и может быть установлено специалистом в данной области техники известными способами (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[00209] В настоящем документе термин «лечение» и его однокоренные производные относятся к замедлению или прекращению прогрессирования заболевания. «Лечение» и его однокоренные производные в настоящем документе включают, но не ограничиваются указанными, следующее: устранение или снижение тяжести любого симптома, полную или частичную ремиссию, снижение риска почечной недостаточности (например, ESRD) и связанных с заболеванием осложнений (например, отека, восприимчивости к инфекциям или тромбоэмболических событий). Облегчение или снижение тяжести любого из симптомов заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1), может быть легко оценено в соответствии со способами и методиками, известными из уровня техники или разработанными позднее. В некоторых вариантах реализации термины «лечить», «лечение» и «способ лечения» относятся к снижению тяжести одного или более симптомов ФСГС и/или НДЗП.

[00210] Твердые формы соединения I, описанные в настоящем документе, можно вводить раз в день, два раза в день или три раза в день, например, для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, ФСГС). В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения I, выбранную из формы A гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы A малеата соединения I (соль или сокристалл), формы B малеата соединения I (соль или сокристалл), формы A fumarата соединения I (соль или сокристалл), формы B свободной формы соединения I и формы C свободной формы соединения I, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения I, выбранную из формы A гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы A малеата соединения I (соль или сокристалл), формы B малеата соединения I (соль или сокристалл), формы A fumarата соединения I (соль или сокристалл), формы B свободной формы соединения I и формы C свободной формы соединения I, вводят два раза в день. В некоторых вариантах реализации

твердую форму соединения **I**, выбранную из формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**, моногидрата свободной формы соединения **I**, формы А малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения **I** и формы С свободной формы соединения **I**, вводят три раза в день.

[00211] В некоторых вариантах реализации от 2 мг до 1500 мг твердой формы соединения **I**, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**, моногидрата свободной формы соединения **I**, формы А малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения **I** и формы С свободной формы соединения **I**, вводят раз в день, два раза в день или три раза в день.

[00212] Твердые формы соединения **II**, описанные в настоящем документе, можно вводить раз в день, два раза в день или три раза в день, например, для лечения заболевания, опосредованного APOЛ1 (например, ФСГС). В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения **II**, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**, формы С свободной формы соединения **II**, формы А свободной формы соединения **II**, формы В свободной формы соединения **II**, четверть-гидрата свободной формы соединения **II**, смеси гидратов свободной формы соединения **II**, моногидрата свободной формы соединения **II**, дигидрата свободной формы соединения **II**, формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH, аморфной свободной формы соединения **II**, формы А фосфатной соли соединения **II** и формы С фосфатной соли соединения **II**, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения **II**, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**, формы С свободной формы соединения **II**, формы А свободной формы соединения **II**, формы В свободной формы соединения **II**, четверть-гидрата свободной формы соединения **II**, смеси гидратов свободной формы соединения **II**, моногидрата свободной формы соединения **II**, дигидрата свободной формы соединения **II**, формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH, аморфной свободной формы соединения **II**, формы А фосфатной соли соединения **II** и формы С фосфатной соли соединения **II**, вводят два раза в день. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения **II**, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**, формы С свободной формы соединения **II**, формы А свободной формы соединения **II**, формы В свободной формы соединения **II**, четверть-гидрата свободной формы соединения **II**, смеси гидратов свободной формы соединения **II**, моногидрата свободной формы соединения **II**, дигидрата свободной формы соединения **II**, формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH, аморфной свободной формы соединения **II**, формы А фосфатной соли соединения **II** и формы С фосфатной соли соединения **II**, вводят три раза в день.

[00213] В некоторых вариантах реализации от 2 мг до 1500 мг твердой формы соединения II, выбранной из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, сольвата свободной формы соединения II с IPA, сольвата свободной формы соединения II с МЭК, сольвата свободной формы соединения II с MeOH, аморфной свободной формы соединения II, формы А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, вводят раз в день, два раза в день или три раза в день.

[00214] В настоящем документе термин «условия окружающей среды» обозначает комнатную температуру, условия на открытом воздухе и условия неконтролируемой влажности. Термины «комнатная температура» и «температура окружающей среды» обозначают от 15°C до 30°C.

[00215] В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «кристаллическая форма» и «форма» относятся к кристаллической структуре (или полиморфу), имеющей конкретную конфигурацию упаковки молекул в кристаллической решетке. Кристаллические формы могут быть идентифицированы и выделены среди остальных одним или более описательными способами, включая, например, рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), рентгеновскую дифракцию на монокристалле, твердотельный ядерный магнитный резонанс (тТЯМР), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), инфракрасное облучение (ИК) и/или термогравиметрический анализ (ТГА). Соответственно, в настоящем документе термин «кристаллическая форма [X] соединения [Y]» относится к уникальной кристаллической форме, которая может быть идентифицирована и выделена среди остальных кристаллических форм соединения [Y] одним или более описательными способами, включая, например, рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), рентгеновскую дифракцию на монокристалле, тТЯМР, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), инфракрасное облучение (ИК) и/или термогравиметрический анализ (ТГА). В некоторых вариантах реализации новая кристаллическая форма [X] соединения [Y] характеризуются рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей один или более сигналов при одном или более указанных значениях два-тета ( $^{\circ}2\theta$ ).

[00216] В настоящем документе термин «тТЯМР» относится к аналитическому описательному способу твердотельного ядерного магнитного резонанса. Спектры тТЯМР могут быть получены в условиях, соответствующих или не соответствующих условиям окружающей среды, (например, при 275 К) для любого изотопа с магнитной активностью, присутствующего в образце. Распространенные примеры активных изотопов для



низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов включают  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{79}\text{Br}$  и  $^{195}\text{Pt}$ .

[00217] В настоящем документе термин «XRPD» относится к аналитическому описательному способу рентгеновской порошковой дифракции. Дифрактограммы XRPD могут быть получены в условиях окружающей среды при помощи дифрактометра с использованием геометрии пропускания или отражения.

[00218] В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции» и «дифрактограмма XRPD» относятся к экспериментально полученному графику зависимости интенсивности сигналов (отложена по оси ординат) от положений сигналов (отложены по оси абсцисс). В случае аморфного материала рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более уширенных сигналов; а в случае кристаллического материала рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых характеризуется угловым положением, измеренным в градусах  $2\theta$  ( $^\circ 2\theta$ ), отложенных по оси абсцисс на рентгеновской порошковой дифрактограмме, которые могут быть обозначены как «сигнал при ... градусов два-тета», «сигнал(-ы) с величиной(-ами) два-тета ...» и/или «сигнал(-ы) по меньшей мере при ... значении(-ях) два-тета, выбранном(-ых) из ...».

[00219] «Сигнал» или «пик» в настоящем документе относится к точке на дифрактограмме XRPD, для которой интенсивность, измеренная в импульсах, находится в локальном максимуме. Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что один или более сигналов (или пиков) на дифрактограмме XRPD могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным глазом. И действительно, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что некоторые принятые в данной области техники способы позволяют определять и подходят для определения возможного наличия сигнала на дифрактограмме, например, уточнение по методу Ритвельда.

[00220] В настоящем документе «сигнал при ... градусов два-тета», «сигнал(-ы) с величиной(-ами) два-тета...» и/или «сигнал(-ы) по меньшей мере при ... значении(-ях) два-тета, выбранном(-ых) из ...» относятся к положениям пиков рентгеновского отражения при измерении и изучении в экспериментах рентгеновской порошковой дифракции ( $^\circ 2\theta$ ).

[00221] Сходимость угловых положений находится в диапазоне  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ , т.е. угловое положение может соответствовать приведенному угловому положению  $+0,2$  градуса два-тета, угловому положению  $- 0,2$  градуса два-тета или любому значению между двумя указанными предельными значениями (угловое положение  $+0,2$  градуса два-тета и угловое положение  $-0,2$  градуса два-тета).

[00222] В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «интенсивности сигналов» и «интенсивности пиков» относятся к относительной интенсивности сигналов для данной рентгеновской порошковой дифрактограммы. Факторы, которые могут влиять на относительные интенсивности сигнала или пика,

включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (например, кристаллические частицы не распределены произвольным образом).

[00223] Термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ... значениях угла два-тета» и «рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая сигнал при ... значениях два-тета» используются взаимозаменяемо в настоящем документе и относятся к XRPD-дифрактограмме, которая содержит положения отражения рентгеновского излучения при измерении и изучении в экспериментах рентгеновской порошковой дифракции ( $^{\circ}2\theta$ ).

[00224] В настоящем документе рентгеновская порошковая дифрактограмма является «по существу схожей с изображенной на [конкретной] фигуре», если на двух дифрактограммах перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов. При определении «значительного сходства» специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигналов на XRPD-дифрактограммах, даже для одной кристаллической формы. Таким образом, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что положения сигналов на XRPD-дифрактограммах (в градусах два-тета ( $^{\circ}2\theta$ ), упоминаемых в настоящем документе) в общем означают, что заявленное значение находится в пределах  $\pm 0,2$  градуса  $2\theta$  от заявленного значения, т.е. принятой в данной области техники погрешности.

[00225] В настоящем документе спектр тТЯМР является «по существу схожим с изображенным на [конкретной] фигуре», если на двух спектрах перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов. При определении «значительного сходства» специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигналов на спектрах тТЯМР, даже для одной кристаллической формы. Таким образом, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что положения сигналов на спектрах тТЯМР (в ppm), на которые ссылаются в настоящем документе, в общем означают, что заявленное значение находится в пределах  $\pm 0,2$  ppm от заявленного значения, т.е. принятой в данной области техники погрешности.

[00226] В настоящем документе кривая ДСК является «по существу схожей с изображенной на [конкретной] фигуре», если на двух кривых перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% отличительных признаков. При определении «значительного сходства» специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений пиков (например, эндотермических или экзотермических) на кривых ДСК, даже для одной кристаллической формы.

[00227] В настоящем документе термограмма ТГА является «по существу схожей с

изображенной на [конкретной] фигуре», если на двух термограммах перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% отличительных признаков. При определении «значительного сходства» специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений пиков (например, пика разложения) на термограммах ТГА, даже для одной кристаллической формы.

[00228] В настоящем документе кристаллическая форма является «по существу чистой», если в пересчете на массу ее количество составляет 90% или более от суммарного количества всех твердых форм в образце при определении способом в соответствии с уровнем техники, таким как, например, количественная XRPD. В некоторых вариантах реализации твердая форма является «по существу чистой», если в пересчете на массу ее количество составляет 95% или более от суммарного количества всех твердых форм в образце. В некоторых вариантах реализации твердая форма является «по существу чистой», если в пересчете на массу ее количество составляет 99% или более от суммарного количества всех твердых форм в образце.

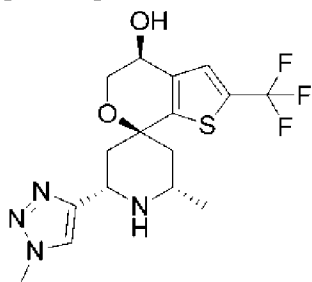
[00229] В настоящем документе термин «ДСК» относится к аналитическому способу дифференциальной сканирующей калориметрии.

[00230] В настоящем документе термин «ТГА» относится к аналитическому способу термического гравиметрического (или термогравиметрического) анализа.

[00231] В настоящем документе «кристаллогидрат» представляет собой кристаллическую форму, содержащую либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество воды в кристаллической решетке. В случае нестехиометрического гидрата количество воды, присутствующей в кристаллогидрате, может варьироваться по меньшей мере в зависимости от относительной влажности («отн.вл.»). Наличие (или отсутствие) воды или изменение количества воды могут приводить к сдвигу положений пиков на рентгеновской дифрактограмме или появлению или исчезновению пиков. Наличие (или отсутствие) воды или изменение количества воды могут приводить к сдвигу пиков или даже к появлению новых пиков на спектрах твердотельного ЯМР на ядрах протонов, углерода, фтора, фосфора, азота, хлора (или других ядрах, обладающих активностью ЯМР).

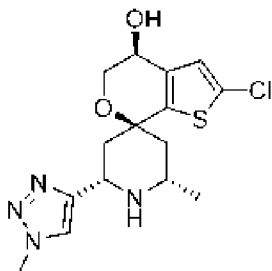
[00232] Соединение **I** описано как соединение **181** в международной заявке PCT/US2021/047754, поданной 26 августа 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

[00233] Соединение **I** изображают следующим образом:



[00234] Соединение II описано как соединение 174 в международной заявке PCT/US2021/047754, поданной 26 августа 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

[00235] Соединение II изображают следующим образом:



### **Форма А гидрата фосфатной соли соединения I**

[00236] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен гидрат фосфатной соли соединения I (форма А гидрата фосфатной соли соединения I). В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I является по существу чистой.

[00237] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при 8,6, 19,9 и/или  $28,3 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00238] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях два-тета, выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00239] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и

5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00240] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более) значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00241] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более) значениях два-тета, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $27,0 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $27,0 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $27,0 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00242] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 6**.

[00243] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли

соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях два-тета, выбранных из  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00244] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более) значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00245] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более) значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $17,8 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми

или более, девяти или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $17,8 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $17,8 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00246] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 5**.

[00247] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях два-тета, выбранных из  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00248] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более) значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00249] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более) значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

[00250] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 6**.

[00251] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $62,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,7 \pm 0,2$  ppm,  $128,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,3 \pm 0,2$  ppm и  $141,7 \pm 0,2$  ppm.

[00252] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,3 \pm 0,2$  ppm и  $141,7 \pm 0,2$  ppm.

[00253] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,3 \pm 0,2$  ppm,  $62,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,7 \pm 0,2$  ppm,  $73,2 \pm 0,2$  ppm,  $73,6 \pm 0,2$  ppm,  $128,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,3 \pm 0,2$  ppm и  $141,7 \pm 0,2$  ppm.

[00254] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $36,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,



126,6 ± 0,2 ppm, 128,6 ± 0,2 ppm, 129,4 ± 0,2 ppm, 139,3 ± 0,2 ppm, 141,7 ± 0,2 ppm, 144,0 ± 0,2 ppm и 145,8 ± 0,2 ppm.

[00255] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при 62,1 ± 0,2 ppm, 62,7 ± 0,2 ppm, 128,6 ± 0,2 ppm, 139,3 ± 0,2 ppm и 141,7 ± 0,2 ppm.

[00256] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при 16,0 ± 0,2 ppm, 38,4 ± 0,2 ppm, 128,6 ± 0,2 ppm, 139,3 ± 0,2 ppm и 141,7 ± 0,2 ppm.

[00257] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при 16,0 ± 0,2 ppm, 38,4 ± 0,2 ppm, 47,3 ± 0,2 ppm, 62,1 ± 0,2 ppm, 62,7 ± 0,2 ppm, 73,2 ± 0,2 ppm, 73,6 ± 0,2 ppm, 128,6 ± 0,2 ppm, 139,3 ± 0,2 ppm и 141,7 ± 0,2 ppm.

[00258] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при 16,0 ± 0,2 ppm, 36,7 ± 0,2 ppm, 38,4 ± 0,2 ppm, 126,6 ± 0,2 ppm, 128,6 ± 0,2 ppm, 129,4 ± 0,2 ppm, 139,3 ± 0,2 ppm, 141,7 ± 0,2 ppm, 144,0 ± 0,2 ppm и 145,8 ± 0,2 ppm.

[00259] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 7**.

[00260] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигнал при одном или более значениях в ppm, выбранных из -57,4 ± 0,2 ppm и -53,8 ± 0,2 ppm.

[00261] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при -57,4 ± 0,2 ppm и -53,8 ± 0,2 ppm.

[00262] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 8**.

[00263] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 0% относительной влажности (отн.вл.), 6% отн.вл., 22%, 33% отн.вл., 43% отн.вл., 53% отн.вл., 75% отн.вл. или 100% отн.вл., по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 9**.

[00264] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигнал при одном или более значениях в ppm, выбранных

из  $2,6 \pm 0,2$  ppm и  $4,2 \pm 0,2$  ppm.

[00265] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $2,6 \pm 0,2$  ppm и  $4,2 \pm 0,2$  ppm.

[00266] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 10**.

[00267] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным при 0% относительной влажности (отн.вл.), 6% отн.вл., 22%, 33% отн.вл., 43% отн.вл., 53% отн.вл., 75% отн.вл. или 100% отн.вл., по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 11**.

[00268] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 0,5% от температуры окружающей среды до 150°C.

[00269] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 12**.

[00270] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется кривой ДСК, содержащей два эндотермических пика примерно при 226°C и примерно при 251°C.

[00271] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 13**.

[00272] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$8,9 \pm 0,1$ Å	90°
$10,5 \pm 0,1$ Å	90°
$45,0 \pm 0,1$ Å	90°

[00273] В некоторых вариантах реализации форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å), после сушки при 300К в атмосфере сухого азота в течение 1 часа:

$8,8 \pm 0,1$ Å	90°
$10,5 \pm 0,1$ Å	90°
$45,2 \pm 0,1$ Å	90°

[00274] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А гидрата фосфатной соли соединения I, включающий сушку сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом примерно при 50°C.

[00275] В некоторых вариантах реализации способ включает сушку сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом примерно при 50°C в течение примерно 21 часа с продувкой азотом.

[00276] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А гидрата фосфатной соли соединения I, включающий:

загрузку моногидрата свободной формы соединения I и МЭК в реактор;

перемешивание реактора (например, примерно при 20°C);

добавление воды в реактор и дополнительное перемешивание;

внесение в реактор затравки формы А гидрата фосфатной соли соединения I;

медленное добавление в реактор 0,5 М раствора фосфорной кислоты в смеси МЭК/вода; и

перемешивание реактора примерно при 20°C.

[00277] В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает выделение влажного осадка, промывку влажного осадка МЭК и сушку влажного осадка в вакууме.

[00278] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А гидрата фосфатной соли соединения I, включающий:

загрузку моногидрата соединения I и МЭК в реактор;

перемешивание реактора;

добавление воды в реактор и дополнительное перемешивание;

медленное добавление в реактор 0,5 М раствора фосфорной кислоты в смеси МЭК/вода; и

перемешивание реактора примерно при 20°C.

[00279] В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает выделение влажного осадка, промывку влажного осадка МЭК и сушку влажного осадка в вакууме.

#### **Моногидрат свободной формы соединения I**

[00280] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма моногидрата соединения I (моногидрат свободной формы соединения I). В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I является по существу чистым.

[00281] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при 8,7, 12,8, 16,7 и/или  $21,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00282] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более) значениях два-

тета, выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ .

[00283] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более), выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $13,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $13,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$ .

[00284] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более) значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более), выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $13,8 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $13,8 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$ .

[00285] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 14**.

[00286] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы

соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $49,8 \pm 0,2$  ppm,  $74,4 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

[00287] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

[00288] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,8 \pm 0,2$  ppm,  $61,6 \pm 0,2$  ppm,  $68,1 \pm 0,2$  ppm,  $74,4 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

[00289] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более) сигналов, выбранных из  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $126,2 \pm 0,2$  ppm,  $127,7 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm,  $149,4 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

[00290] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $49,8 \pm 0,2$  ppm,  $74,4 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

[00291] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

[00292] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,8 \pm 0,2$  ppm,  $61,6 \pm 0,2$  ppm,  $68,1 \pm 0,2$  ppm,  $74,4 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

[00293] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $126,2 \pm 0,2$  ppm,  $127,7 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm,  $149,4 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

[00294] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 15**.

[00295] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $25,6 \pm 0,2$  ppm,  $50,7 \pm 0,2$  ppm,  $74,7 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $150 \pm 0,2$  ppm.

[00296] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $25,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,8 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $150 \pm 0,2$  ppm.

[00297] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $25,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,8 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $47,2 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm,  $50,7 \pm 0,2$  ppm,  $61,5 \pm 0,2$  ppm,  $74,7 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $150 \pm 0,2$  ppm.

[00298] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более) сигналов, выбранных из  $25,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,8 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,2 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm,  $150 \pm 0,2$  ppm и  $150,9 \pm 0,2$  ppm.

[00299] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим сигналы при  $25,6 \pm 0,2$  ppm,  $50,7 \pm 0,2$  ppm,  $74,7 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $150 \pm 0,2$  ppm.

[00300] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим сигналы при  $25,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,8 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $150 \pm 0,2$  ppm.

[00301] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим сигналы при  $25,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,8 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $47,2 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm,  $50,7 \pm 0,2$  ppm,  $61,5 \pm 0,2$  ppm,  $74,7 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $150 \pm 0,2$  ppm.

[00302] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим сигналы при  $25,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,8 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,2 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm,  $150 \pm 0,2$  ppm и  $150,9 \pm 0,2$  ppm.

[00303] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 16**.

[00304] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигнал при  $-55,8 \pm 0,2$  ppm.

[00305] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 17**.

[00306] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим сигнал при  $-55,5 \pm 0,2$  ppm.

[00307] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 18**.

[00308] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на величину от примерно 3% до примерно 4% от температуры окружающей среды до  $100^\circ\text{C}$ .

[00309] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 19**.

[00310] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при  $61^\circ\text{C}$ , примерно при  $94^\circ\text{C}$  и примерно при  $111^\circ\text{C}$ .

[00311] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 20**.

[00312] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется тетрагональной кристаллической системой, пространственной группой  $P4_3$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при  $100\text{ K}$  на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178\text{ \AA}$ ):

$14,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$14,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$9,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

[00313] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **I** характеризуется тетрагональной кристаллической системой, пространственной группой  $P4_3$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ), после сушки при 325 К в сухом азоте в течение 1 часа:

$14,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$14,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$9,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

[00314] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения моногидрата свободной формы соединения **I**, включающий:

добавление аморфного соединения **I** в солевой раствор с получением раствора;  
инкубацию раствора при температуре окружающей среды;  
фильтрование раствора с получением твердого материала; и  
сушку твердого материала.

[00315] В некоторых вариантах реализации инкубация раствора при температуре окружающей среды включает инкубацию раствора при температуре окружающей среды в течение ночи.

[00316] В некоторых вариантах реализации сушка твердого материала включает сушку твердого материала в вакуумной печи примерно при  $45^\circ\text{C}$  в течение ночи.

#### **Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом**

[00317] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом (метанольный сольват фосфатной соли соединения **I**). В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом является по существу чистым.

[00318] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $12,7$ ,  $14,8$  и/или  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00319] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ .

[00320] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется



рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более), выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$  и  $19,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,5 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ .

[00321] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более), выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $19,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более), выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,5 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ .

[00322] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более), выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$  и  $22,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более), выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$  и  $22,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,5 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$  и  $22,5 \pm 0,2$ .

[00323] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 1**.

[00324] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $40,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,6 \pm 0,2$  ppm и  $129,4 \pm 0,2$  ppm.

[00325] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

[00326] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $40,5 \pm 0,2$  ppm,  $47,1 \pm 0,2$  ppm,  $48,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,6 \pm 0,2$  ppm,  $72,2 \pm 0,2$  ppm,  $73,8 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

[00327] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $127,9 \pm 0,2$  ppm,  $128,5 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm,  $139,5 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

[00328] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $40,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,6 \pm 0,2$  ppm и  $129,4 \pm 0,2$  ppm.

[00329] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

[00330] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $40,5 \pm 0,2$  ppm,  $47,1 \pm 0,2$  ppm,  $48,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,6 \pm 0,2$  ppm,  $72,2 \pm 0,2$  ppm,  $73,8 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

[00331] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $127,9 \pm 0,2$  ppm,  $128,5 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm,  $139,5 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

[00332] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 2**.

[00333] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим сигнал при одном или более значениях в ppm, выбранных из  $-57,7 \pm 0,2$  ppm и  $-54,7 \pm 0,2$  ppm.

[00334] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $-57,7 \pm 0,2$  ppm и  $-54,7 \pm 0,2$  ppm.

[00335] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 3**.

[00336] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим сигнал при одном или более значениях в ppm, выбранных из  $1,8 \pm 0,2$  ppm и  $2,5 \pm 0,2$  ppm.

[00337] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $1,8 \pm 0,2$  ppm и  $2,5 \pm 0,2$  ppm.

[00338] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 4**.

[00339] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$9,4 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$10,5 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$44,6 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$

[00340] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом, включающий:

добавление аморфного соединения **I** в МЭК с получением раствора;

добавление  $0,5$  М  $\text{H}_3\text{PO}_4$  в смеси  $\text{MeOH}$ /вода в раствор;

инкубацию раствора при температуре окружающей среды;

фильтрацию раствора с выделением твердого материала; и

промывание твердого материала.

#### **Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК**

[00341] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК (сольват фосфатной соли соединения **I** и МЭК). В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК является по существу чистым.

[00342] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы

при 8,6, 15,4 и/или  $20,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00343] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ .

[00344] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях два-тета, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$  и  $19,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ .

[00345] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более) значениях два-тета, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$ .

[00346] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения I с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти

или более, шести или более) значениях два-тета, выбранных из  $13,2 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $23,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более), выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $13,2 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $23,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $13,2 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $23,8 \pm 0,2$ .

[00347] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 21**.

[00348] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $62,3 \pm 0,2$  ppm,  $73,2 \pm 0,2$  ppm и  $73,7 \pm 0,2$  ppm.

[00349] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

[00350] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,4 \pm 0,2$  ppm,  $62,3 \pm 0,2$  ppm,  $66,3 \pm 0,2$  ppm,  $73,2 \pm 0,2$  ppm,  $73,7 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

[00351] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $7,4 \pm 0,2$  ppm,  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm,  $128,7 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

[00352] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $62,3 \pm 0,2$  ppm,  $73,2 \pm 0,2$  ppm и  $73,7 \pm 0,2$  ppm.

[00353] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

[00354] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,4 \pm 0,2$  ppm,  $62,3 \pm 0,2$  ppm,  $66,3 \pm 0,2$  ppm,  $73,2 \pm 0,2$  ppm,  $73,7 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

[00355] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $7,4 \pm 0,2$  ppm,  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm,  $128,7 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

[00356] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 22**.

[00357] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях в ppm, выбранных из  $-53,6 \pm 0,2$  ppm,  $-55,2 \pm 0,2$  ppm и  $-57,2 \pm 0,2$  ppm.

[00358] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $-53,6 \pm 0,2$  ppm,  $-55,2 \pm 0,2$  ppm и  $-57,2 \pm 0,2$  ppm.

[00359] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 23**.

[00360] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  CP/MAS ЯМР, содержащим сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях в ppm, выбранных из  $0,1 \pm 0,2$  ppm,  $2,7 \pm 0,2$  ppm и  $4,8 \pm 0,2$  ppm.

[00361] В некоторых вариантах реализации сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  CP/MAS ЯМР, содержащим сигналы при  $0,1 \pm 0,2$  ppm,  $2,7 \pm 0,2$  ppm и  $4,8 \pm 0,2$  ppm.

[00362] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК, включающий:

добавление формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** в МЭК и перемешивание с получением взвеси;

инкубацию взвеси при пониженной температуре с получением твердого материала;

и

центрифугирование твердого материала.

[00363] В некоторых вариантах реализации пониженная температура составляет примерно  $5^\circ\text{C}$ .

[00364] В некоторых вариантах реализации инкубация взвеси при пониженной температуре с получением твердого материала включает инкубацию взвеси примерно при  $5^\circ\text{C}$  в течение примерно 11 дней с получением твердого материала.

**Форма А малеата соединения I (соль или сокристалл)**

[00365] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма малеатной соли/сокристалла соединения I (форма А малеата соединения I). В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I является по существу чистой.

[00366] В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $20,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00367] В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ .

[00368] В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,3 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $20,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00369] В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 39**.

[00370] В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы вплоть до разложения.

[00371] В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 40**.

[00372] В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $201^{\circ}\text{C}$ .

[00373] В некоторых вариантах реализации форма А малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 41**.

[00374] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), включающий:

растворение моногидрата соединения I в ацетонитриле;

добавление малеиновой кислоты с получением суспензии и перемешивание при температуре окружающей среды в течение 3 дней;

центрифугирование суспензии и сушку на воздухе полученного влажного осадка; и нагревание до 165°C и выделение твердых веществ.

**Форма В малеата соединения I (соль или сокристалл)**

[00375] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена вторая форма малеатной соли/сокристалла соединения I (форма В малеата соединения I). В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I является по существу чистой.

[00376] В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00377] В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 0,2$ .

[00378] В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при



$4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,8 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $19,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00379] В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 42**.

[00380] В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы вплоть до разложения.

[00381] В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 43**.

[00382] В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $206^{\circ}\text{C}$ .

[00383] В некоторых вариантах реализации форма В малеата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 44**.

[00384] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), включающий:

растворение моногидрата соединения I в этаноле;

добавление малеиновой кислоты и перемешивание при температуре окружающей среды в течение 3 дней;

быстрое выпаривание в течение 5 дней; и

нагревание до  $150^{\circ}\text{C}$  и выделение твердых веществ.

#### **Форма А фумарата соединения I (соль или сокристалл)**

[00385] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма соли фумаровой кислоты/сокристалла соединения I (форма А фумарата соединения I). В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I является по существу чистой.

[00386] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $21,5 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,4 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,6 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $16,9 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской

порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $20,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00387] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $21,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $21,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $21,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при пяти или более значениях два-тета, выбранных из  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $21,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $14,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $21,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00388] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $21,5 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $16,9 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (б) сигналы при одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более значениях два-тета, выбранных из  $9,5 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $19,7 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,2 \pm 0,2$ ,  $25,7 \pm 0,2$ ,  $28,3 \pm 0,2$  и  $29,4 \pm 0,2$ .

[00389] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 45**.

[00390] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $100^{\circ}\text{C}$ .

[00391] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 48**.

[00392] В некоторых вариантах реализации форма В фумарата соединения I (соль или сокристалл) характеризуется кривой ДСК, содержащей два эндотермических пика примерно при  $137^{\circ}\text{C}$  и  $165^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения I (соль или

сокристалл) характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 49**.

[00393] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm.

[00394] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более и т.д.) сигналов, выбранных из  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $171,4 \pm 0,2$  ppm,  $148,4 \pm 0,2$  ppm,  $143,8 \pm 0,2$  ppm,  $142,1 \pm 0,2$  ppm,  $135,5 \pm 0,2$  ppm,  $130,7 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $127,3 \pm 0,2$  ppm,  $124,3 \pm 0,2$  ppm,  $121,5 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm,  $65,7 \pm 0,2$  ppm,  $61,8 \pm 0,2$  ppm,  $50,8 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,3 \pm 0,2$  ppm,  $42,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,3 \pm 0,2$  ppm,  $34,6 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm.

[00395] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 46**.

[00396] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим один сигнал при  $-55,8 \pm 0,2$  ppm.

[00397] В некоторых вариантах реализации форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 47**.

[00398] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл), включающий:

добавление стакана, содержащего керамические гранулы, и воды, в высокопроизводительную шаровую мельницу, содержащую моногидрат соединения **I** и фумаровую кислоту при отношении 3:4;

проведение трех рабочих циклов шаровой мельницы по 60 секунд с 10-секундными паузами между циклами;

размещение в вакуумной печи при  $45^\circ\text{C}$  в течение ночи; и

выделение твердых веществ.

#### **Форма В свободной формы соединения I**

[00399] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена свободная форма соединения **I** (форма В соединения **I**). В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения **I** является по существу чистой.



вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при  $13,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при  $13,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,8 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при  $13,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,8 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00403] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 50**.

[00404] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $180^{\circ}\text{C}$ .

[00405] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 53**.

[00406] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется кривой ДСК, содержащей широкий эндотермический пик примерно при  $132^{\circ}\text{C}$ .

[00407] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 54**.

[00408] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $152,2 \pm 0,2$  ppm,  $148,1 \pm 0,2$  ppm и  $140,0 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $73,7 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $23,5 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $152,2 \pm 0,2$  ppm,  $148,1 \pm 0,2$  ppm и  $140,0 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $73,7 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $23,5 \pm 0,2$  ppm.

[00409] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $152,2 \pm 0,2$  ppm,  $148,1 \pm 0,2$  ppm и  $140,0 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $73,7 \pm 0,2$  ppm,

47,9 ± 0,2 ppm и 23,5 ± 0,2 ppm. В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим сигналы при 152,2 ± 0,2 ppm, 148,1 ± 0,2 ppm, 140,0 ± 0,2 ppm, 73,7 ± 0,2 ppm, 47,9 ± 0,2 ppm и 23,5 ± 0,2 ppm.

[00410] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 51**.

[00411] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром <sup>19</sup>F MAS ЯМР, содержащим один сигнал при -54,8 ± 0,2 ppm.

[00412] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется спектром <sup>19</sup>F MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 52**.

[00413] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu Kα (λ=1,54178 Å):

8,1 ± 0,1 Å	90°
11,8 ± 0,1 Å	90°
18,9 ± 0,1 Å	90°

[00414] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения I характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu Kα (λ=1,54178 Å):

8,2 ± 0,1 Å	90°
11,9 ± 0,1 Å	90°
19,1 ± 0,1 Å	90°

[00415] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ А (способ А) получения формы В свободной формы соединения I, включающий:

нагревание моногидрата свободной формы соединения I до 120°C в течение двух часов;

охлаждение до 90°C и выдерживание при 90°C в течение 5 дней; и

выделение твердой формы В свободной формы соединения I.

[00416] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен альтернативный способ (способ В) получения формы В свободной формы соединения I, включающий:

размещение аморфной свободной формы соединения I в атмосфере паров гептана в течение 5 дней; и

выделение твердой формы В свободной формы соединения I.

#### **Форма С свободной формы соединения I**

[00417] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена свободная форма соединения I (форма С свободной формы соединения I). В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения I является по существу чистой.

[00418] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при



0,2 градуса два-тета и  $18,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00421] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 55**.

[00422] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $190^{\circ}\text{C}$ .

[00423] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 58**.

[00424] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $134^{\circ}\text{C}$ .

[00425] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 59**.

[00426] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $149,6 \pm 0,2$  ppm,  $149,2 \pm 0,2$  ppm и  $137,1 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm и  $24,6 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $149,6 \pm 0,2$  ppm,  $149,2 \pm 0,2$  ppm и  $137,1 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm и  $24,6 \pm 0,2$  ppm.

[00427] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $149,6 \pm 0,2$  ppm,  $149,2 \pm 0,2$  ppm и  $137,1 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm и  $24,6 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $149,6 \pm 0,2$  ppm,  $149,2 \pm 0,2$  ppm,  $137,1 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm и  $24,6 \pm 0,2$  ppm.

[00428] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 56**.

[00429] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим один сигнал при  $-54,0 \pm 0,2$  ppm.

[00430] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 57**.

[00431] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **I** характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой



$P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$10,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$12,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$13,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°

[00432] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ (способ А) получения формы С свободной формы соединения I, включающий:

получение затравки формы С свободной формы соединения I путем термической обработки физической смеси моногидрата свободной формы соединения I и формы С свободной формы соединения II в кювете для ТГА;

термическую обработку в условиях ТГА при нагреве со скоростью 10°C в минуту до 120°C, выдерживание в изотермическом режиме при 120°C в течение 60 минут, а затем охлаждение со скоростью 2°C в минуту до 25°C;

добавление затравки, полученной путем указанной термической обработки, во взвесь моногидрата свободной формы соединения I в гептане и выдерживание при 50°C в течение 7 дней; и

выделение твердой формы С свободной формы соединения I.

[00433] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен альтернативный способ (способ В) получения формы С свободной формы соединения I, включающий:

загрузку моногидрата свободной формы соединения I и гептана с этилацетатом в реактор;

перемешивание и нагревание взвеси до 65°C;

внесение затравки формы С свободной формы соединения I;

перемешивание и выделение при 65°C в течение 3 дней; и

выделение твердых веществ и сушку в вакууме под азотной подушкой при 50°C.

#### **Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II**

[00434] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен гемигидрат фосфата соединения II (форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II). В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II является по существу чистой.

[00435] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при 9,1 градуса два-тета, 16,7 градуса два-тета и/или  $18,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00436] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $18,7 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $18,7 \pm 0,2$ .

[00437] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли



характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при следующих значениях  $2\theta$ :  $9,1 \pm 0,2$ ,  $10,1 \pm 0,2$ ,  $14,9 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$  и  $20,2 \pm 0,2$ .

[00440] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 24**.

[00441] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $47,7 \pm 0,2$  ppm,  $50,5 \pm 0,2$  ppm,  $72,5 \pm 0,2$  ppm,  $73 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

[00442] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

[00443] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $46,9 \pm 0,2$  ppm,  $47,7 \pm 0,2$  ppm,  $50,5 \pm 0,2$  ppm,  $63,4 \pm 0,2$  ppm,  $65,4 \pm 0,2$  ppm,  $72,5 \pm 0,2$  ppm,  $73 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

[00444] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $18,4 \pm 0,2$  ppm,  $38,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,1 \pm 0,2$  ppm,  $136,8 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

[00445] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $47,7 \pm 0,2$  ppm,  $50,5 \pm 0,2$  ppm,  $72,5 \pm 0,2$  ppm,  $73 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

[00446] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

[00447] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $46,9 \pm 0,2$  ppm,  $47,7 \pm 0,2$  ppm,  $50,5 \pm 0,2$  ppm,  $63,4 \pm 0,2$  ppm,  $65,4 \pm 0,2$  ppm,  $72,5 \pm 0,2$  ppm,  $73 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

[00448] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $18,4 \pm 0,2$  ppm,  $38,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,1 \pm 0,2$  ppm,  $136,8 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

[00449] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 25**.

[00450] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $48,5 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $72,2 \pm 0,2$  ppm и  $73,3 \pm 0,2$  ppm.

[00451] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $125,6 \pm 0,2$  ppm и  $127,5 \pm 0,2$  ppm.

[00452] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $48,5 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $72,2 \pm 0,2$  ppm,  $73 \pm 0,2$  ppm,  $73,3 \pm 0,2$  ppm и  $127,5 \pm 0,2$  ppm.

[00453] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $36,6 \pm 0,2$  ppm,  $37 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $125,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,5 \pm 0,2$  ppm,  $136,8 \pm 0,2$  ppm,  $141,3 \pm 0,2$  ppm и  $143 \pm 0,2$  ppm.

[00454] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $48,5 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $72,2 \pm 0,2$  ppm и  $73,3 \pm 0,2$  ppm.

[00455] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $125,6 \pm 0,2$  ppm и  $127,5 \pm 0,2$  ppm.

[00456] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $48,5 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $72,2 \pm 0,2$  ppm,  $73 \pm 0,2$  ppm,  $73,3 \pm 0,2$  ppm и  $127,5 \pm 0,2$  ppm.

[00457] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $36,6 \pm 0,2$  ppm,  $37 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3$

$\pm 0,2$  ppm,  $125,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,5 \pm 0,2$  ppm,  $136,8 \pm 0,2$  ppm,  $141,3 \pm 0,2$  ppm и  $143 \pm 0,2$  ppm.

[00458] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 26**.

[00459] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях, выбранных из  $-1,8 \pm 0,2$  ppm,  $-1,1 \pm 0,2$  ppm и  $3,1 \pm 0,2$  ppm.

[00460] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $-1,8 \pm 0,2$  ppm,  $-1,1 \pm 0,2$  ppm и  $3,1 \pm 0,2$  ppm.

[00461] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 27А**.

[00462] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более) значениях в ppm, выбранных из  $3,0 \pm 0,2$  ppm,  $3,2 \pm 0,2$  ppm,  $4,4 \pm 0,2$  ppm и  $5,6 \pm 0,2$  ppm.

[00463] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при  $3,0 \pm 0,2$  ppm,  $3,2 \pm 0,2$  ppm,  $4,4 \pm 0,2$  ppm и  $5,6 \pm 0,2$  ppm.

[00464] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным после дегидратации, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 27В**.

[00465] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 2,4% от температуры окружающей среды до  $150^\circ\text{C}$ .

[00466] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 28**.

[00467] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при  $123^\circ\text{C}$  и примерно при  $224^\circ\text{C}$ .

[00468] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 29**.

[00469] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при

100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

9,2 ± 0,1 Å	90°
23,5 ± 0,1 Å	90°
38,3 ± 0,1 Å	90°

[00470] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, включающий:

добавление формы А гемигидрата свободной формы соединения II в 2-Ме-ТГФ с получением раствора;

добавление H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> по каплям в раствор;

перемешивание раствора при температуре окружающей среды;

сбор твердого материала центрифугированием; и

сушку твердого материала.

[00471] В некоторых вариантах реализации перемешивание раствора при температуре окружающей среды включает перемешивание раствора при температуре окружающей среды в течение примерно 2 дней.

[00472] В некоторых вариантах реализации сушка твердого материала включает сушку твердого материала в вакуумной печи примерно при 40°C в течение ночи.

[00473] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, включающий:

загрузку гемигидрата свободной формы соединения II и 2-Ме-ТГФ в реактор;

перемешивание реактора примерно при 40°C.

внесение в реактор затравки формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II;

медленное добавление раствора фосфорной кислоты в реактор с образованием взвеси;

охлаждение взвеси; и

перемешивание охлажденной взвеси и фильтрование в вакууме с получением влажного осадка; и

сушку влажного осадка.

[00474] В некоторых вариантах реализации охлаждение взвеси включает охлаждение взвеси примерно до 20°C.

[00475] В некоторых вариантах реализации охлаждение взвеси включает охлаждение взвеси примерно до 20°C в течение примерно 5 часов.

[00476] В некоторых вариантах реализации перемешивание охлажденной взвеси включает перемешивание охлажденной взвеси примерно при 20°C в течение по меньшей мере примерно 2 часов.

#### **Форма А гемигидрата свободной формы соединения II**

[00477] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен гемигидрат соединения II (форма А гемигидрата свободной формы соединения II). В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II является по

существо чистой.

[00478] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при  $17,1$ ,  $19,1$  и/или  $20,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00479] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ .

[00480] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$  и  $14,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ .

[00481] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$  и  $14,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более), выбранных из  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm$

0,2,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ .

[00482] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $12,3 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$  и  $25,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более), выбранных из  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $12,3 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$  и  $25,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $12,3 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$  и  $25,5 \pm 0,2$ .

[00483] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 30А**.

[00484] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $40^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при  $11,3$ ,  $19,0$  и/или  $20,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00485] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $40^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $40^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ .

[00486] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $40^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации



форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,6 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$  и  $25,1 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $5,6 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$  и  $25,1 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,6 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$  и  $25,1 \pm 0,2$ .

[00487] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более), выбранных из  $5,6 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более), выбранных из  $5,6 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,6 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ .

[00488] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более), выбранных из  $5,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или

более), выбранных из  $5,6 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $40^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,6 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ .

[00489] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $40^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 30В**.

[00490] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $60^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при  $5,5$ ,  $19,2$  и/или  $19,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00491] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $60^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $60^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ .

[00492] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $60^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $60^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более) значениях два-тета, выбранных из  $11,0 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $60^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $5,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от  $60^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ .

[00493] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более) значениях два-тета, выбранных из  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более), выбранных из  $5,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ .

[00494] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более) значениях два-тета, выбранных из  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более), выбранных из  $5,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ .

[00495] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 30С**.

[00496] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из  $21,9 \pm 0,2$  ppm,

22,6 ± 0,2 ppm, 67,9 ± 0,2 ppm, 74,6 ± 0,2 ppm и 139,8 ± 0,2 ppm.

[00497] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более) сигналов, выбранных из 21,9 ± 0,2 ppm, 22,6 ± 0,2 ppm, 133,2 ± 0,2 ppm, 139,8 ± 0,2 ppm и 140,9 ± 0,2 ppm.

[00498] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из 21,9 ± 0,2 ppm, 22,6 ± 0,2 ppm, 49,7 ± 0,2 ppm, 65 ± 0,2 ppm, 67,9 ± 0,2 ppm, 74,6 ± 0,2 ppm, 133,2 ± 0,2 ppm, 139,8 ± 0,2 ppm, 140,9 ± 0,2 ppm и 142,7 ± 0,2 ppm.

[00499] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из 21,9 ± 0,2 ppm, 22,6 ± 0,2 ppm, 38,4 ± 0,2 ppm, 124,2 ± 0,2 ppm, 124,7 ± 0,2 ppm, 133,2 ± 0,2 ppm, 139,8 ± 0,2 ppm, 140,9 ± 0,2 ppm, 142,7 ± 0,2 ppm и 147,6 ± 0,2 ppm.

[00500] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим сигналы при 21,9 ± 0,2 ppm, 22,6 ± 0,2 ppm, 67,9 ± 0,2 ppm, 74,6 ± 0,2 ppm и 139,8 ± 0,2 ppm.

[00501] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим сигналы при 21,9 ± 0,2 ppm, 22,6 ± 0,2 ppm, 133,2 ± 0,2 ppm, 139,8 ± 0,2 ppm и 140,9 ± 0,2 ppm.

[00502] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим сигналы при 21,9 ± 0,2 ppm, 22,6 ± 0,2 ppm, 49,7 ± 0,2 ppm, 65 ± 0,2 ppm, 67,9 ± 0,2 ppm, 74,6 ± 0,2 ppm, 133,2 ± 0,2 ppm, 139,8 ± 0,2 ppm, 140,9 ± 0,2 ppm и 142,7 ± 0,2 ppm.

[00503] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим сигналы при 21,9 ± 0,2 ppm, 22,6 ± 0,2 ppm, 38,4 ± 0,2 ppm, 124,2 ± 0,2 ppm, 124,7 ± 0,2 ppm, 133,2 ± 0,2 ppm, 139,8 ± 0,2 ppm, 140,9 ± 0,2 ppm, 142,7 ± 0,2 ppm и 147,6 ± 0,2 ppm.

[00504] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется спектром <sup>13</sup>C ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 31**.

[00505] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы примерно на 2,4% от температуры окружающей среды до 150°C.

[00506] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 33**.

[00507] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при 77°C, примерно при 107°C и примерно при 125°C.

[00508] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 34**.

[00509] В некоторых вариантах реализации форма А гемигидрата свободной формы соединения II характеризуется моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$13,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$8,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$100,2 \pm 0,1^\circ$
$15,6 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

[00510] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А гемигидрата свободной формы соединения II, включающий:

добавление аморфной свободной формы соединения II в МЭК с получением раствора;

добавление воды и н-гептана в раствор;

перемешивание раствора при температуре окружающей среды;

фильтрация раствора с получением твердого материала; и

сушку твердого материала.

[00511] В некоторых вариантах реализации перемешивание раствора при температуре окружающей среды включает перемешивание раствора при температуре окружающей среды в течение примерно 18 часов. В некоторых вариантах реализации сушка твердого материала включает сушку твердого материала в вакуумной печи примерно при 60°C в течение ночи.

#### **Форма С свободной формы соединения II**

[00512] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена свободная форма соединения II (форма С свободной формы соединения II). В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения II является по существу чистой.

[00513] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,1 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,0 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $19,8 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.



0,2 градуса два-тета,  $15,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,5 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $23,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00517] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более следующих значениях два-тета:  $11,1 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более и т.д.), выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$  и  $15,7 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $17,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $26,3 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $26,8 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при трех или более следующих значениях два-тета:  $11,1 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более и т.д.), выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$  и  $15,7 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $17,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $26,3 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $26,8 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при каждом из следующих значений два-тета  $11,1 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более), выбранных из  $15,5 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $17,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $26,3 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $26,8 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$ .

[00518] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 35**.

[00519] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

[00520] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 36**.

[00521] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $218^{\circ}\text{C}$ .

[00522] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 37**.

[00523] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более и т.д.) сигналов, выбранных из  $149,3 \pm 0,2$  ppm,  $144,3 \pm 0,2$  ppm,  $135,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,2 \pm 0,2$  ppm и  $124,5 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР,

содержащим сигналы при  $149,3 \pm 0,2$  ppm,  $144,3 \pm 0,2$  ppm,  $135,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,2 \pm 0,2$  ppm и  $124,5 \pm 0,2$  ppm.

[00524] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим четыре или более сигналов, выбранных из  $74,0 \pm 0,2$  ppm,  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим пять или более сигналов, выбранных из  $74,0 \pm 0,2$  ppm,  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим шесть или более сигналов, выбранных из  $74,0 \pm 0,2$  ppm,  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим семь или более сигналов, выбранных из  $74,0 \pm 0,2$  ppm,  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $74,0 \pm 0,2$  ppm,  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm.

[00525] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более (например, два или более, три или более, четыре или более и т.д.) сигналов, выбранных из  $149,3 \pm 0,2$  ppm,  $144,3 \pm 0,2$  ppm,  $135,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,2 \pm 0,2$  ppm и  $124,5 \pm 0,2$  ppm; и (б) один или более (например, два или более, три или более, четыре или более и т.д.) сигналов, выбранных из  $74,0 \pm 0,2$  ppm,  $66,9 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm и  $25,9 \pm 0,2$  ppm.

[00526] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 38**.

[00527] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения **II** характеризуется элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и



параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$10,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$12,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$12,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°

[00528] В некоторых вариантах реализации форма С свободной формы соединения II характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$10,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$12,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$12,7 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°

[00529] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы С свободной формы соединения II, включающий:

добавление 0,5 мл МЭК к форме А гемигидрата свободной формы соединения II;  
перемешивание при 20°С в течение ночи; и  
выделение твердых веществ.

#### **Форма А свободной формы соединения II**

[00530] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена свободная форма соединения II (форма А свободной формы соединения II). В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II является по существу чистой.

[00531] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $20,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00532] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при

четырёх или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $20,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00533] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $20,5 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ .

[00534] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 60**.

[00535] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

[00536] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 62**.

[00537] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $130^{\circ}\text{C}$ .

[00538] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 63**.

[00539] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или

более, три или более, четыре) сигналов, выбранных из  $143,6 \pm 0,2$  ppm,  $134,1 \pm 0,2$  ppm,  $128,8 \pm 0,2$  ppm и  $123,4 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $143,6 \pm 0,2$  ppm,  $134,1 \pm 0,2$  ppm,  $128,8 \pm 0,2$  ppm и  $123,4 \pm 0,2$  ppm.

[00540] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять) сигналов, выбранных из  $68,3 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,6 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $68,3 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $39,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,6 \pm 0,2$  ppm.

[00541] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 61**.

[00542] В некоторых вариантах реализации форма А свободной формы соединения II характеризуется элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой *I2* и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$10,1 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$8,0 \pm 0,1$ Å	$101,0 \pm 0,1^\circ$
$21,8 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$

[00543] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А соединения II, включающий:

растворение сольвата свободной формы соединения II с MeOH в вакуумной печи при  $40^\circ\text{C}$ ; и

выделение твердых веществ.

#### **Форма В свободной формы соединения II**

[00544] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена свободная форма соединения II (форма В свободной формы соединения II). В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II является по существу чистой.

[00545] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $47,7 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm и  $74,6 \pm 0,2$  ppm.

[00546] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm и  $139,4 \pm 0,2$  ppm.

[00547] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более,

восемь или более, девять или более) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $44,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,7 \pm 0,2$  ppm,  $61,8 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm,  $67,6 \pm 0,2$  ppm,  $74,6 \pm 0,2$  ppm и  $139,4 \pm 0,2$  ppm.

[00548] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,3 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,4 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm,  $141,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,2 \pm 0,2$  ppm.

[00549] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $47,7 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm и  $74,6 \pm 0,2$  ppm.

[00550] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm и  $139,4 \pm 0,2$  ppm.

[00551] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $44,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,7 \pm 0,2$  ppm,  $61,8 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm,  $67,6 \pm 0,2$  ppm,  $74,6 \pm 0,2$  ppm и  $139,4 \pm 0,2$  ppm.

[00552] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,3 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,4 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm,  $141,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,2 \pm 0,2$  ppm.

[00553] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $44,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,3 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm,  $67,6 \pm 0,2$  ppm,  $74,6 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm.

[00554] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 64**.

[00555] В некоторых вариантах реализации форма В свободной формы соединения II характеризуется элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$13,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$8,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$101,1 \pm 0,1^\circ$
$16,0 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

[00556] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы В соединения II, включающий:

загрузку формы А гемигидрата свободной формы соединения II в ротор системы тТЯМР;

сушку в течение ночи в печи при 80°C; и

установку крышки на ротор перед удалением твердого вещества из печи для анализа.

#### **Четверть-гидрат свободной формы соединения II**

[00557] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена свободная форма соединения II (четверть-гидрат свободной формы соединения II). В некоторых вариантах реализации четверть-гидрат свободной формы соединения II является по существу чистым.

[00558] В некоторых вариантах реализации четверть-гидрат свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $64,5 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации четверть-гидрат свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три или четыре) сигналов, выбранных из  $151,8 \pm 0,2$  ppm,  $151,5 \pm 0,2$  ppm,  $121,1 \pm 0,2$  ppm и  $35,3 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации четверть-гидрат свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $151,8 \pm 0,2$  ppm,  $151,5 \pm 0,2$  ppm,  $121,1 \pm 0,2$  ppm,  $64,5 \pm 0,2$  ppm и  $35,3 \pm 0,2$  ppm.

[00559] В некоторых вариантах реализации четверть-гидрат свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более (например, два, три или более, четыре) сигналов, выбранных из  $151,8 \pm 0,2$  ppm,  $151,5 \pm 0,2$  ppm,  $121,1 \pm 0,2$  ppm и  $35,3 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь) сигналов при  $74,4 \pm 0,2$  ppm,  $67,6 \pm 0,2$  ppm,  $64,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,8 \pm 0,2$  ppm,  $47,5 \pm 0,2$  ppm,  $47,2 \pm 0,2$  ppm,  $44,1 \pm 0,2$  ppm и  $22,1 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации четверть-гидрат свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигнал при  $64,5 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь) сигналов при  $74,4 \pm 0,2$  ppm,  $67,6 \pm 0,2$  ppm,  $61,8 \pm 0,2$  ppm,  $47,5 \pm 0,2$  ppm,  $47,2 \pm 0,2$  ppm,  $44,1 \pm 0,2$  ppm и  $22,1 \pm 0,2$  ppm.

[00560] В некоторых вариантах реализации четверть-гидрат свободной формы соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 65** или **ФИГ. 66**.

[00561] В некоторых вариантах реализации четверть-гидрат свободной формы соединения II характеризуется элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$18,9 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$8,1 \pm 0,1$ Å	$99,1 \pm 0,1$ °
$22,6 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$

[00562] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения четверть-гидрата свободной формы соединения II, включающий:

дегидратацию формы А гемигидрата свободной формы соединения II в изотермическом режиме ТГА при 80°C в течение 1 часа;

максимально быструю выгрузку твердого вещества для размещения в роторе; и

установку крышки на ротор сразу после загрузки твердого вещества для анализа.

#### **Смесь гидратов свободной формы соединения II**

[00563] В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $8,6 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $24,1 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $24,5 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $3,6 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00564] В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести) значениях два-тета, выбранных из  $3,6 \pm 0,2$ ,  $8,6 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,5 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $3,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $8,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $24,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00565] В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести) значениях два-тета, выбранных из  $3,6 \pm 0,2$ ,  $8,6 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,5 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех) значениях два-тета, выбранных из  $22,2 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$  и  $14,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести) значениях два-тета, выбранных из  $3,6 \pm 0,2$ ,  $8,6 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm$

0,2,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,5 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при  $22,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00566] В некоторых вариантах реализации смесь гидратов свободной формы соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 67**.

[00567] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения смеси гидратов свободной формы соединения **II**, включающий:

установление равновесия в чистой форме А соединения **II** в течение 3 дней во влажной камере, установленной на 95% отн.вл.; и

выделение твердых веществ.

#### **Моногидрат свободной формы соединения II**

[00568] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $134,1 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $21,1 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $134,1 \pm 0,2$  ppm и сигнал при  $21,1 \pm 0,2$  ppm.

[00569] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (a) сигнал при  $134,1 \pm 0,2$  ppm и/или сигнал при  $21,1 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов (например, два, три, четыре или пять сигналов), выбранных из  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $49,0 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,7 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (a) сигнал при  $134,1 \pm 0,2$  ppm и/или сигнал при  $21,1 \pm 0,2$  ppm; и (b) сигналы при  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $49,0 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,7 \pm 0,2$  ppm.

[00570] В некоторых вариантах реализации моногидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 68**.

[00571] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения моногидрата свободной формы соединения **II**, включающий:

увлажнение чистой формы А соединения **II** в камере с 69% отн.вл., уравнивание в насыщенном йодиде калия в течение 1-2 месяцев в статических условиях; и

выделение твердого вещества.

#### **Дигидрат свободной формы соединения II**

[00572] В некоторых вариантах реализации дигидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $143,8 \pm 0,2$  ppm и сигнал при  $38,2 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации дигидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (a) один или более (например, два, три, четыре, пять или шесть) сигналов, выбранных из  $143,8 \pm 0,2$  ppm,  $128,9$

$\pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $68,6 \pm 0,2$  ppm,  $62,7 \pm 0,2$  ppm и  $37,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два, три, четыре или пять) сигналов, выбранных из  $131,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,5 \pm 0,2$  ppm,  $124,1 \pm 0,2$  ppm,  $38,2 \pm 0,2$  ppm и  $22,5 \pm 0,2$  ppm.

[00573] В некоторых вариантах реализации дигидрат свободной формы соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 69** или **ФИГ. 70**.

[00574] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения гидрата соединения **II** при 94% отн.вл., включающий:

увлажнение чистой формы **A** соединения **II** в камере с 94% отн.вл., уравнивание в насыщенном нитрате калия в течение 12 дней в статических условиях; и

выделение твердого вещества.

#### **Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH**

[00575] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма сольвата соединения **II** с EtOH (форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH). В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH является по существу чистой.

[00576] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,6 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $17,1 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $23,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00577] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигнал при  $17,1 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигнал при  $23,8 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $17,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигнал при  $23,8 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,6 \pm 0,2$  градуса два-тета, сигнал при  $17,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигнал при  $23,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00578] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,6 \pm 0,2$ ,



17,1 ± 0,2 и 23,8 ± 0,2; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из 7,6 ± 0,2, 16,6 ± 0,2, 23,3 ± 0,2 и 23,7 ± 0,2. В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (a) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из 11,6 ± 0,2, 17,1 ± 0,2 и 23,8 ± 0,2; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из 7,6 ± 0,2, 16,6 ± 0,2, 23,3 ± 0,2 и 23,7 ± 0,2. В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (a) сигналы при 11,6 ± 0,2 градуса два-тета, 17,1 ± 0,2 градуса два-тета и 23,8 ± 0,2 градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из 7,6 ± 0,2, 16,6 ± 0,2, 23,3 ± 0,2 и 23,7 ± 0,2.

[00579] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при 7,6 ± 0,2 градуса два-тета, 11,6 ± 0,2 градуса два-тета, 16,6 ± 0,2 градуса два-тета, 17,1 ± 0,2 градуса два-тета, 23,3 ± 0,2 градуса два-тета, 23,7 ± 0,2 градуса два-тета и 23,8 ± 0,2 градуса два-тета.

[00580] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 71**.

[00581] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы примерно на 9% от температуры окружающей среды до 200°C.

[00582] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 72**.

[00583] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при 67°C и 105°C.

[00584] В некоторых вариантах реализации форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 73**.

[00585] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, включающий:

медленное упаривание соединения II в EtOH при 4°C; и  
выделение твердых веществ.

#### **Сольват свободной формы соединения II с IPA**

[00586] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма сольвата соединения II с IPA (сольват свободной формы соединения II с IPA). В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с IPA является по существу



градуса два-тета и  $23,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00591] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с ПА характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 74**.

[00592] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с ПА характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm и  $49,5 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с ПА характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm и  $49,5 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с ПА характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm и  $49,5 \pm 0,2$  ppm.

[00593] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с ПА характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более) сигналов, выбранных из  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $74,9 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,7 \pm 0,2$  ppm,  $49,5 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,0 \pm 0,2$  ppm,  $21,7 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с ПА характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $74,9 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,7 \pm 0,2$  ppm,  $49,5 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,0 \pm 0,2$  ppm,  $21,7 \pm 0,2$  ppm.

[00594] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с ПА характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 75**.

[00595] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения сольвата свободной формы соединения II с ПА, включающий:

получение взвеси формы А гемигидрата свободной формы соединения II в смеси 50/50 ПА/гептан (об./об.);

встряхивание в течение ночи в блоке-шейкере при  $20^\circ\text{C}$  и 1000 об./мин; и  
выделение твердых веществ.

#### **Сольват свободной формы соединения II с МЭК**

[00596] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма сольвата соединения II с МЭК (сольват свободной формы соединения II с МЭК). В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с МЭК является по существу чистым.

[00597] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть или более) сигналов, выбранных из  $8,2 \pm 0,2$  ppm,  $23,2 \pm 0,2$  ppm,  $30,0 \pm 0,2$  ppm,  $35,0 \pm 0,2$  ppm,  $35,7 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm и  $63,3 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с МЭК характеризуется

спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $8,2 \pm 0,2$  ppm,  $23,2 \pm 0,2$  ppm,  $30,0 \pm 0,2$  ppm,  $35,0 \pm 0,2$  ppm,  $35,7 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm и  $63,3 \pm 0,2$  ppm.

[00598] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с МЭК характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 76**.

[00599] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения сольвата свободной формы соединения II с МЭК, включающий:

загрузку формы А гемигидрата свободной формы соединения II в реактор с рубашкой и добавление метилэтилкетона;

перемешивание при 300 об./мин в реакторе при  $45^\circ\text{C}$ ;

добавление формы А гемигидрата свободной формы соединения II в качестве затравки и выдерживание при  $45^\circ\text{C}$  в течение 30 минут;

охлаждение до  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 часа; и

выделение твердых веществ.

#### **Сольват свободной формы соединения II с MeOH**

[00600] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма сольвата соединения II с MeOH (сольват свободной формы соединения II с MeOH). В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH является по существу чистым.

[00601] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,4 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $24,3 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $26,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00602] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения II с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при четырех или более значениях два-тета,

выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $13,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $26,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00603] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $12,0 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,2 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $12,0 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,2 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $13,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $26,3 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $12,0 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,2 \pm 0,2$ .

[00604] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $12,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $24,2 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00605] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 77**.

[00606] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 0,87% от температуры окружающей среды до  $150^{\circ}\text{C}$ .

[00607] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 79**.

[00608] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при  $79^{\circ}\text{C}$ ,  $112^{\circ}\text{C}$  и  $266^{\circ}\text{C}$ .

[00609] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 80**.

[00610] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять или шесть) сигналов, выбранных из  $133,6 \pm 0,2$  ppm,  $74,8 \pm 0,2$  ppm,  $67,7 \pm 0,2$  ppm,  $62,6 \pm 0,2$  ppm,  $49,8 \pm 0,2$  ppm и  $21,2 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $133,6 \pm 0,2$  ppm,  $74,8 \pm 0,2$  ppm,  $67,7 \pm 0,2$  ppm,  $62,6 \pm 0,2$  ppm,  $49,8 \pm 0,2$  ppm и  $21,2 \pm 0,2$  ppm.

[00611] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 78**.

[00612] В некоторых вариантах реализации сольват свободной формы соединения **II** с MeOH характеризуется элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $C2$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$22,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$7,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$114,5 \pm 0,1^\circ$
$11,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

[00613] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH, включающий:

смешение аморфной свободной формы соединения **II** с MeOH и последующее упаривание на роторном испарителе; и

выделение твердых веществ.

#### **Аморфная свободная форма соединения II**

[00614] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена аморфная форма соединения **II** (аморфная свободная форма соединения **II**). В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** является по существу чистой. В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 81**.

[00615] В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 0,7% от температуры окружающей среды до  $150^\circ\text{C}$ .

[00616] В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 83**.

[00617] В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** характеризуется кривой ДСК, на которой наблюдается стеклование примерно при  $78\text{--}88^\circ\text{C}$ .

[00618] В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 84**.

[00619] В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три или четыре) сигналов, выбранных из  $74,3 \pm 0,2$  ppm,  $63,0 \pm 0,2$  ppm,  $48,2 \pm 0,2$  ppm и  $37,2 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $74,3 \pm 0,2$  ppm,  $63,0 \pm 0,2$  ppm,  $48,2 \pm 0,2$  ppm и  $37,2 \pm 0,2$  ppm.

[00620] В некоторых вариантах реализации аморфная свободная форма соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 82**.

**Форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном**

[00621] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном (форма А сольвата фосфатной соли соединения **I** с ацетоном). В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном является по существу чистой.

[00622] В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00623] В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$  и  $18,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$  и  $18,4 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00624] В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $10,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,8 \pm 0,2$  и  $22,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $8,7 \pm 0,2$

градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $10,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,8 \pm 0,2$  и  $22,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (a) сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при трех или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $10,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,8 \pm 0,2$  и  $22,6 \pm 0,2$ .

[00625] В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,8 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $22,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00626] В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 85**.

[00627] В некоторых вариантах реализации сольват фосфата соединения II с ацетоном характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 0,9% от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

[00628] В некоторых вариантах реализации сольват фосфата соединения II с ацетоном характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 87**.

[00629] В некоторых вариантах реализации сольват фосфата соединения II с ацетоном характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $242^{\circ}\text{C}$ .

[00630] В некоторых вариантах реализации сольват фосфата соединения II с ацетоном характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 88**.

[00631] В некоторых вариантах реализации сольват фосфата соединения II с ацетоном характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) сигналов, выбранных из  $142,3 \pm 0,2$  ppm,  $126,3 \pm 0,2$  ppm,  $73,0 \pm 0,2$  ppm,  $72,3 \pm 0,2$  ppm,  $64,8 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $38,2 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации сольват фосфата соединения II с ацетоном характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $142,3 \pm 0,2$  ppm,  $126,3 \pm 0,2$  ppm,  $73,0 \pm 0,2$  ppm,  $72,3 \pm 0,2$  ppm,  $64,8 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $38,2 \pm 0,2$  ppm.

[00632] В некоторых вариантах реализации сольват фосфата соединения II с ацетоном характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 86**.

[00633] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения сольвата фосфата соединения II с ацетоном, включающий:



(а) смешение формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II со смесью ацетона и воды,

перемешивание при температуре окружающей среды в течение трех дней, и выделение твердых веществ; или

(б) добавление формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II в смесь ацетона и воды при комнатной температуре с получением суспензии;

перемешивание в течение ночи и фильтрование с получением прозрачного насыщенного раствора;

добавление равных количеств формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II в насыщенный раствор;

перемешивание при температуре окружающей среды в течение 4 дней; и выделение твердых веществ.

### **Форма А фосфатной соли соединения II**

[00634] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма фосфатной соли соединения II (форма А фосфатной соли соединения II). В некоторых вариантах реализации форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном является по существу чистой.

[00635] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $7,0 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $9,9 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00636] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей

сигналы при  $7,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00637] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $8,9 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,9 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при трех или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $8,9 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ .

[00638] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $7,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $8,9 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00639] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 89**.

[00640] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

[00641] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 92**.

[00642] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при  $228^{\circ}\text{C}$  и  $237^{\circ}\text{C}$ .

[00643] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 93**.

[00644] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли

соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm и  $49,4 \pm 0,2$  ppm, и  $17,5 \pm 0,2$  ppm.

[00645] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $72,9 \pm 0,2$  ppm,  $64,4 \pm 0,2$  ppm и  $64,1 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm; и (b) сигналы при  $72,9 \pm 0,2$  ppm,  $64,4 \pm 0,2$  ppm и  $64,1 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $72,9 \pm 0,2$  ppm,  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $64,4 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm и  $49,4 \pm 0,2$  ppm, и  $17,5 \pm 0,2$  ppm.

[00646] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения **II** характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 90**.

[00647] В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения **II** характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  СPMAS ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $3,3 \pm 0,2$  ppm,  $2,2 \pm 0,2$  ppm и  $-0,4 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения **II** характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  СPMAS ЯМР, содержащим сигналы при  $3,3 \pm 0,2$  ppm,  $2,2 \pm 0,2$  ppm и  $-0,4 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма А фосфатной соли соединения **II** характеризуется спектром  $^{31}\text{P}$  СPMAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 91**.

[00648] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы А фосфатной соли соединения **II**, включающий:

добавление МЭК, а затем фосфорной кислоты к аморфной свободной форме соединения **II**,

перемешивание при температуре окружающей среды в течение 48 часов;

фильтрование и промывку твердых веществ смесью 4:1 (об./об.) н-гептан/МЭК;

сушку в вакуумной печи в течение 18 часов при  $60^\circ\text{C}$ ; и

выделение твердых веществ.

#### **Форма С фосфатной соли соединения II**

[00649] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена форма фосфатной соли соединения **II** (форма С фосфатной соли соединения **II**). В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** является по существу чистой.

[00650] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей

сигнал при  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00651] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,5 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm 0,2$  и  $15,0 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00652] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $13,5 \pm 0,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$  и  $18,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$  и  $18,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$  и  $18,6 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,5 \pm 0,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

[00653] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 94**.

[00654] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 1,6% от температуры окружающей среды до  $150^{\circ}\text{C}$ .

[00655] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** характеризуется термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 96**.

[00656] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $244^{\circ}\text{C}$ .

[00657] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения **II** с ацетоном характеризуется кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 97**.

[00658] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm.

[00659] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два, три, четыре или пять) сигналов, выбранных из  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $140,3 \pm 0,2$  ppm,  $139,6 \pm 0,2$  ppm,  $72,7 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm и  $47,7 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) два или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два, три, четыре или пять) сигналов, выбранных из  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $140,3 \pm 0,2$  ppm,  $139,6 \pm 0,2$  ppm,  $72,7 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm и  $47,7 \pm 0,2$  ppm. В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигналы при  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два, три, четыре или пять) сигналов, выбранных из  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $140,3 \pm 0,2$  ppm,  $139,6 \pm 0,2$  ppm,  $72,7 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm и  $47,7 \pm 0,2$  ppm.

[00660] В некоторых вариантах реализации форма С фосфатной соли соединения II характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 95**.

[00661] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ получения формы С фосфатной соли соединения II, включающий:

получение взвеси формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II в 1-бутаноле при  $80^\circ\text{C}$  и

центрифугирование взвеси для выделения твердых веществ.

[00662] Согласно другому аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие твердую форму соединения I, выбранную из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В соединения I и формы С свободной формы соединения I. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения I, выбранную из

формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения I и формы С свободной формы соединения I, вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

[00663] Согласно другому аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие твердую форму соединения II, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, аморфной свободной формы соединения II, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения II, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, аморфной свободной формы соединения II, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

[00664] Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-носителей и фармацевтически приемлемых адьювантов. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связывающих веществ и смазывающих веществ.

[00665] Также следует понимать, что фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно применять в способах комбинированной терапии; то есть, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный терапевтический агент. В качестве альтернативы, фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения I, выбранную из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В соединения I и формы С свободной формы соединения I,

или твердую форму соединения II, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, аморфной свободной формы соединения II, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, можно вводить в качестве отдельной композиции одновременно с, перед или после композиции, содержащей по меньшей мере один другой активный терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения I, выбранную из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения I и формы С свободной формы соединения I, или твердую форму соединения II, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, аморфной свободной формы соединения II, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, можно вводить в качестве отдельной композиции одновременно с, до или после композиции, содержащей по меньшей мере один другой активный терапевтический агент.

[00666] Как описано выше, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут необязательно дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в настоящем документе включает любые и все растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, диспергирующие добавки, суспендирующие добавки, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители, эмульгаторы, консерванты, твердые связывающие вещества и смазывающие вещества, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21е издание, 2005, ред. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, ред. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, описаны разные носители, применяемые для получения фармацевтических композиций, и известные способы их получения. За исключением случаев, когда какой-либо традиционный носитель несовместим с твердыми формами согласно настоящему изобретению, например, вызывая

какой-либо нежелательный биологический эффект или вступая в иное негативное взаимодействие с каким(-и)-либо другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтической композиции, его применение рассматривается в рамках объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают ионообменные материалы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как, например, человеческий сывороточный альбумин), буферные вещества (такие как, например, фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли и электролиты (такие как, например, сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как, например, лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как, например, кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы), порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как, например, масло какао и воски для суппозиторий), масла (такие как, например, арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как, например, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как, например, этилолеат и этиллаурат), агар, буферные агенты (такие как, например, гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как, например, лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, антиадгезивы, агенты для нанесения покрытий, подсластители, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой цитратный буфер.

[00667] В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения I представляет собой кристаллическое твердое вещество, состоящее на 1%-99% из формы A гидрата фосфатной соли соединения I в пересчете на общую массу соединения I в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 2%-99% из формы A гидрата фосфатной соли соединения I в пересчете на общую массу соединения I в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 5%-99% из формы A гидрата фосфатной соли соединения I в пересчете на общую массу соединения I в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 10%-99% из формы A гидрата фосфатной соли соединения I в пересчете на общую массу соединения I в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 15%-99% из формы A гидрата фосфатной соли соединения I в пересчете на













состоит на 95%-99% из сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК в пересчете на общую массу соединения I в виде кристаллического твердого вещества.

[00671] В некоторых вариантах реализации изобретения твердую форму соединения I, выбранную из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения I и формы С свободной формы соединения I, применяют для лечения заболевания, опосредованного АРОL1 (такого как, например, заболевание почек, опосредованное АРОL1). В некоторых вариантах реализации заболевания, опосредованное АРОL1, выбрано из ESKD, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, НДЗП, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек. В некоторых вариантах реализации заболевания, опосредованное АРОL1, которое лечат твердой формой соединения I, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения I и формы С свободной формы соединения I, представляет собой ФСГС. В некоторых вариантах реализации заболевания, опосредованное АРОL1, которое лечат твердой формой соединения I, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения I и формы С свободной формы соединения I, представляет собой НДЗП. В некоторых вариантах реализации заболевания, опосредованное АРОL1, которое лечат твердой формой соединения I, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В соединения I и формы С свободной формы соединения I, представляет собой ESKD. В некоторых вариантах реализации заболевания, опосредованное АРОL1, которое лечат твердой формой соединения I, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В соединения I и формы С свободной формы соединения I, представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации заболевания, опосредованное АРОL1, которое лечат твердой формой соединения I, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В соединения I и формы С свободной формы соединения I, представляет собой рак поджелудочной железы. В

некоторых вариантах реализации у пациента с заболеванием, опосредованным *APOL1* (таким как, например, заболевание почек, опосредованное *APOL1*), которого лечат твердой формой соединения **I**, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**, моногидрата свободной формы соединения **I**, формы А малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В свободной формы соединения **I** и формы С свободной формы соединения **I**, имеется два аллеля риска *APOL1*. В некоторых вариантах реализации пациент с заболеванием, опосредованным *APOL1* (таким как, например, заболевание почек, опосредованное *APOL1*), имеет гомозиготный статус в отношении аллелей генетического риска G1 *APOL1*: S342G:I384M. В некоторых вариантах реализации пациент с заболеванием, опосредованным *APOL1* (таким как, например, заболевание почек, опосредованное *APOL1*), имеет гомозиготный статус в отношении аллелей генетического риска G2 *APOL1*: N388del:Y389del. В некоторых вариантах реализации пациент с заболеванием, опосредованным *APOL1* (таким как, например, заболевание почек, опосредованное *APOL1*), имеет гетерозиготный статус в отношении аллелей генетического риска G1 *APOL1*: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

[00672] В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения **II** представляет собой кристаллическое твердое вещество, состоящее на 1%-99% из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в пересчете на общую массу соединения **II** в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 2%-99% из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в пересчете на общую массу соединения **II** в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 5%-99% из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в пересчете на общую массу соединения **II** в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 10%-99% из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в пересчете на общую массу соединения **II** в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 15%-99% из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в пересчете на общую массу соединения **II** в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 20%-99% из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в пересчете на общую массу соединения **II** в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 25%-99% из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в пересчете на общую массу соединения **II** в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 30%-99% из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в пересчете на общую массу соединения **II** в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 35%-99% из формы А гемигидрата









состоит на 60%-99% из формы С свободной формы соединения II в пересчете на общую массу соединения II в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 65%-99% из формы С свободной формы соединения II в пересчете на общую массу соединения II в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 70%-99% из формы С свободной формы соединения II в пересчете на общую массу соединения II в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 75%-99% из формы С свободной формы соединения II в пересчете на общую массу соединения II в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 80%-99% из формы С свободной формы соединения II в пересчете на общую массу соединения II в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 85%-99% из формы С свободной формы соединения II в пересчете на общую массу соединения II в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 90%-99% из формы С свободной формы соединения II в пересчете на общую массу соединения II в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации кристаллическое твердое вещество состоит на 95%-99% из формы С свободной формы соединения II в пересчете на общую массу соединения II в виде кристаллического твердого вещества.

[00675] В некоторых вариантах реализации изобретения твердую форму соединения II, выбранную из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, аморфной свободной формы соединения II, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, применяют для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (такого как, например, заболевание почек, опосредованное APOL1). В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, НДЗП, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, которое лечат твердой формой соединения II, выбранной из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, аморфной



некоторых вариантах реализации у пациента с заболеванием, опосредованным APOL1 (таким как, например, заболевание почек, опосредованное APOL1), которого лечат твердой формой соединения II, выбранной из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, аморфной свободной формы соединения II, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, имеется два аллеля риска *APOL1*. В некоторых вариантах реализации пациент с заболеванием, опосредованным APOL1 (таким как, например, заболевание почек, опосредованное APOL1), имеет гомозиготный статус в отношении аллелей генетического риска G1 *APOL1*: S342G:I384M. В некоторых вариантах реализации пациент с заболеванием, опосредованным APOL1 (таким как, например, заболевание почек, опосредованное APOL1), имеет гомозиготный статус в отношении аллелей генетического риска G2 *APOL1*: N388del:Y389del. В некоторых вариантах реализации пациент с заболеванием, опосредованным APOL1 (таким как, например, заболевание почек, опосредованное APOL1), имеет гетерозиготный статус в отношении аллелей генетического риска G1 *APOL1*: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

[00676] В некоторых вариантах реализации способы согласно изобретению включают введение твердой формы соединения I, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения I, моногидрата свободной формы соединения I, формы А малеата соединения I (соль или сокристалл), формы В малеата соединения I (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения I (соль или сокристалл), формы В соединения I и формы С свободной формы соединения I, пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации у пациента, нуждающегося в указанном введении, имеются генетические варианты *APOL1*, т.е. G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

[00677] В некоторых вариантах реализации способы согласно изобретению включают введение твердой формы соединения II, выбранной из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, формы А гемигидрата свободной формы соединения II, формы С свободной формы соединения II, формы А свободной формы соединения II, формы В свободной формы соединения II, четверть-гидрата свободной формы соединения II, смеси гидратов свободной формы соединения II, моногидрата свободной формы соединения II, дигидрата свободной формы соединения II, формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH, аморфной свободной формы соединения II, формы А фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II, пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации у пациента, нуждающегося в указанном введении, имеются генетические варианты *APOL1*, т.е. G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

[00678] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы ингибирования активности APO1, включающие приведение указанного APO1 в контакт с твердой формой соединения **I**, выбранной из формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**, моногидрата свободной формы соединения **I**, формы А малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В малеата соединения **I** (соль или сокристалл), формы А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл), формы В соединения **I** и формы С свободной формы соединения **I**.

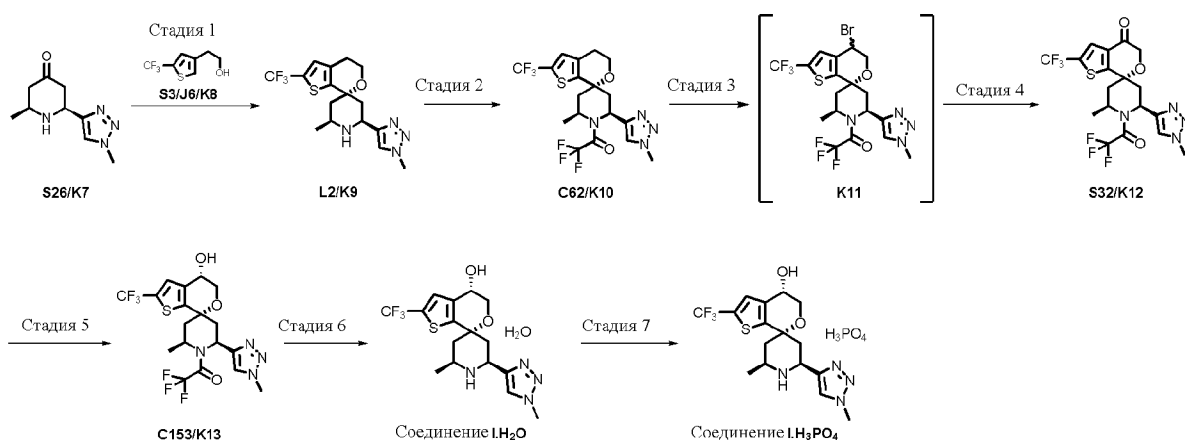
[00679] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы ингибирования активности APO1, включающие приведение указанного APO1 в контакт с твердой формой соединения **II**, выбранной из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**, формы С свободной формы соединения **II**, формы А свободной формы соединения **II**, формы В свободной формы соединения **II**, четверть-гидрата свободной формы соединения **II**, смеси гидратов свободной формы соединения **II**, моногидрата свободной формы соединения **II**, дигидрата свободной формы соединения **II**, формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH, аморфной свободной формы соединения **II**, формы А фосфатной соли соединения **II** и формы С фосфатной соли соединения **II**.

### Синтез соединения **I** и соединения **II**

[00680] В изобретении предложены способы получения соединения **I**, соединения **II**, твердых форм соединения **I** и твердых форм соединения **II**.

[00681] В некоторых вариантах реализации соединение **I** получают согласно схеме 1.

[00682] Схема 1. Синтез соединения **I**



[00683] В некоторых вариантах реализации соединение **I** выделяют как соединение **I**.H<sub>2</sub>O.

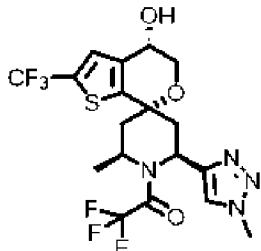
[00684] В некоторых вариантах реализации соединение **I** выделяют как соединение **I**.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

[00685] В некоторых вариантах реализации соединение **I**.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> получают, превращая соединение **I**.H<sub>2</sub>O в соединение **I**.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

[00686] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **I.H<sub>2</sub>O** в соединение **I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** проводят в присутствии метилэтилкетона (МЭК), воды (H<sub>2</sub>O) и фосфорной кислоты (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

[00687] В некоторых вариантах реализации соединения **I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** растирают в смеси 1:1 МЭК/MeOH.

[00688] В некоторых вариантах реализации соединения **I.H<sub>2</sub>O** получают, превращая соединение **C153/K13**:



**C153/K13**,

в соединение **I.H<sub>2</sub>O**.

[00689] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C153/K13** в соединение **I.H<sub>2</sub>O** проводят в присутствии гидроксидного основания и протонного растворителя.

[00690] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C153/K13** в соединение **I.H<sub>2</sub>O** проводят в присутствии гидроксидного основания, выбранного из гидроксида лития, гидроксида натрия и гидроксида калия.

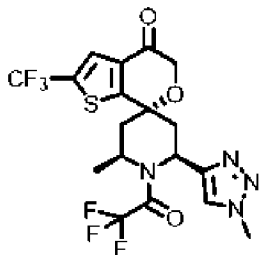
[00691] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C153/K13** в соединение **I.H<sub>2</sub>O** проводят в присутствии протонного растворителя, выбранного из метанола, этанола и 2-пропанола.

[00692] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C153/K13** в соединение **I.H<sub>2</sub>O** проводят в присутствии гидроксидного основания и метанола.

[00693] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C153/K13** в соединение **I.H<sub>2</sub>O** проводят в присутствии гидроксида натрия и протонного растворителя.

[00694] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C153/K13** в соединение **I.H<sub>2</sub>O** проводят в присутствии гидроксида натрия (NaOH) и метанола (MeOH).

[00695] В некоторых вариантах реализации соединения **C153/K13** получают, превращая соединение **S32/K12**:



**S32/K12**,

в соединение **C153/K13**.

[00696] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C154/K15** в соединение **S33/K17** проводят в присутствии тетрагидрата диацетата кобальта ( $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), *N*-гидроксифталимида и кислорода ( $\text{O}_2$ ).

[00697] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **S32/K12** в соединение **C153/K13** проводят в присутствии димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>, (*R*, *R*)-*N*-(*p*-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина ((*R*, *R*)-TsDPEN), муравьиной кислоты ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ) и триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

[00698] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **S32/K12** в соединение **C153/K13** проводят в присутствии 0,2 мол.% димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>.

[00699] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **S32/K12** в соединение **C153/K13** проводят в присутствии 0,05 мол.% димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>.

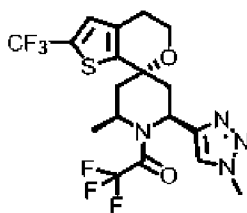
[00700] В некоторых вариантах реализации очистка соединения **C153/K13** включает извлечение родия с применением смолы.

[00701] В некоторых вариантах реализации очистки соединения **C153/K13** включает извлечение родия с применением смолы DMT.

[00702] В некоторых вариантах реализации очистки соединения **C153/K13** включает извлечение родия с применением смолы SiliaMetS® DMT.

[00703] В некоторых вариантах реализации очистки соединения **C153/K13** включает извлечение родия с применением Florisil®.

[00704] В некоторых вариантах реализации соединения **S32/K12** получают, превращая соединение **C62/K10**:

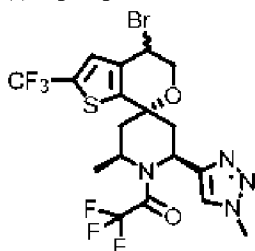


**C62/K10**,

в соединение **S32/K12**.

[00705] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C62/K10** в соединение **S32/K12** включает:

(i) превращение соединения **C62/K10** в соединение **K11**:





**K11**; и

(ii) превращение соединения **K11** в соединение **S32/K12**.

[00706] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C62/K10** в соединение **K11** проводят в присутствии 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина и радикального инициатора.

[00707] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C62/K10** в соединение **K11** проводят в присутствии 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила (AIBN).

[00708] Бромирование также можно осуществлять с применением в качестве катализатора  $ZrCl_4$  или  $ZrBr_4$  вместо AIBN в дихлорметане и других растворителях, что позволяет потенциально снижать температуру до  $0^\circ C$  и удалять AIBN, который связан с угрозой термической опасности, так как имеет низкую температуру начала разложения.

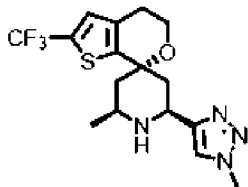
[00709] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C62/K10** в соединение **K11** проводят при  $75^\circ C$ .

[00710] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C62/K10** в соединение **K11** проводят при  $50^\circ C$ .

[00711] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **K11** в соединение **S32/K12** проводят в присутствии аминного основания.

[00712] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **K11** в соединение **S32/K12** проводят в присутствии триэтиламина ( $Et_3N$ ).

[00713] В некоторых вариантах реализации соединение **C62/K10** получают, превращая соединение **L2/K9**:



**L2/K9**,

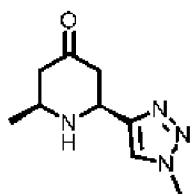
в соединение **C62/K10**.

[00714] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L2/K9** в соединение **C62/K10** проводят в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты (ТФУКА) и аминного основания.

[00715] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L2/K9** в соединение **C62/K10** проводят в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты (ТФУКА) и *N, N*-диизопропилэтиламина (DIPEA).

[00716] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L2/K9** в соединение **C62/K10** проводят в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты (ТФУКА) и триэтиламина ( $Et_3N$ ).

[00717] В некоторых вариантах реализации соединение **L2/K9** получают путем приведения соединения **S26/K7**:



**S26/K7,**

во взаимодействие с соединением **S3/J6/K8:**



**S3/J6/K8,**

с получением соединения **L2/K9.**

[00718] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят в присутствии кислоты.

[00719] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят в присутствии сульфокислоты.

[00720] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят в присутствии метансульфокислоты (MsOH).

[00721] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят при 39°C.

[00722] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят при 45°C.

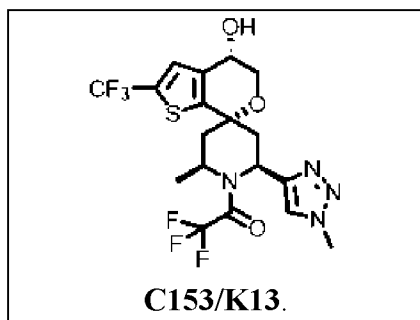
[00723] В некоторых вариантах реализации соединение **L2/K9** кристаллизуют с применением смеси МТБЭ/*n*-гептан.

[00724] В некоторых вариантах реализации соединение **L2/K9** кристаллизуют с применением смеси 9:10 МТБЭ/*n*-гептан.

[00725] В некоторых вариантах реализации соединение **I** получают с применением соединения согласно изобретению.

[00726] В некоторых вариантах реализации соединение **I** получают с применением соединения, выбранного из:

<p><b>S26/K7,</b></p>	<p><b>S3/J6/K8,</b></p>	<p><b>L2/K9,</b></p>
<p><b>C62/K10,</b></p>	<p><b>K11,</b></p>	<p><b>S32/K12 и</b></p>



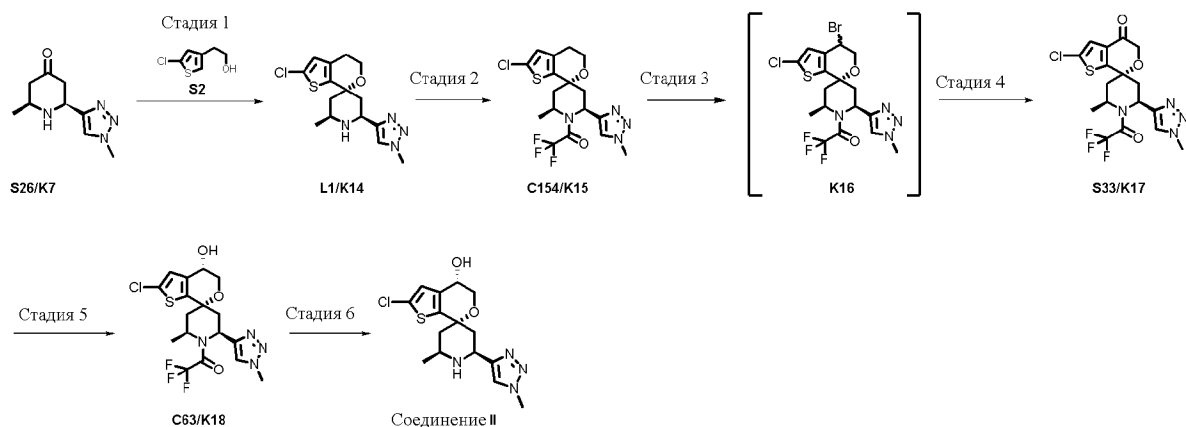
[00727] В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению выбрано из:

<p><b>S26/K7,</b></p>	<p><b>S3/J6/K8,</b></p>	<p><b>L2/K9,</b></p>
<p><b>C62/K10,</b></p>	<p><b>K11,</b></p>	<p><b>S32/K12 и</b></p>
<p><b>C153/K13.</b></p>		

[00728] Имеется несколько неограничивающих преимуществ получения соединения **I** согласно схеме 1 и вариантам реализации, описанным выше. Указанные преимущества еще более очевидны при получении соединения **I** в промышленном масштабе. Параметры стадии 3 и стадии 4 (схема 1) также были улучшены, что привело к значительному снижению температуры реакции и улучшению профиля безопасности способа. Параметры стадии 5 (схема 1) также были оптимизированы, что позволило значительно уменьшить количество используемого родиевого катализатора и обеспечило способ извлечения родия при помощи Florosil®. Наконец, стадия 6 (схема 1) была улучшена путем добавления необязательной процедуры повторного растирания, которую использовали для уменьшения количества остаточных растворителей в продукте.

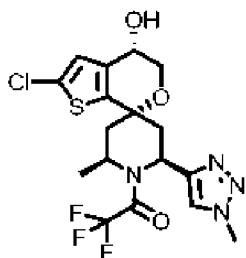
[00729] В некоторых вариантах реализации соединения **II** получают согласно схеме 2.

[00730] Схема 2. Синтез соединения **II**



[00731] В некоторых вариантах реализации соединения II выделяют в виде формы С свободной формы соединения II.

[00732] В некоторых вариантах реализации соединения II получают, превращая соединение C63/К18:



### C63/К18

в соединение II.

[00733] В некоторых вариантах реализации превращение соединения C63/К18 в соединение II проводят в присутствии гидроксидного основания и протонного растворителя.

[00734] В некоторых вариантах реализации превращение соединения C63/К18 в соединение II проводят в присутствии гидроксидного основания, выбранного из гидроксида лития, гидроксида натрия и гидроксида калия.

[00735] В некоторых вариантах реализации превращение соединения C63/К18 в соединение II проводят в присутствии протонного растворителя, выбранного из метанола, этанола и 2-пропанола.

[00736] В некоторых вариантах реализации превращение соединения C63/К18 в соединение II проводят в присутствии гидроксидного основания и метанола.

[00737] В некоторых вариантах реализации превращение соединения C63/К18 в соединение II проводят в присутствии гидроксидного основания и 2-пропанола.

[00738] В некоторых вариантах реализации превращение соединения C63/К18 в соединение II проводят в присутствии гидроксида натрия и протонного растворителя.

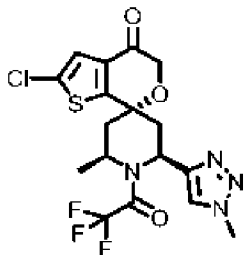
[00739] В некоторых вариантах реализации превращение соединения C63/К18 в соединение II проводят в присутствии гидроксида натрия (NaOH) и метанола (MeOH).

[00740] В некоторых вариантах реализации кристаллизация соединения **II** в присутствии смеси МЭК/вода приводит к получению формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**.

[00741] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C63/K18** в соединение **II** проводят в присутствии гидроксида натрия (NaOH) и 2-пропанола.

[00742] В некоторых вариантах реализации кристаллизация соединения **II** в присутствии МЭК приводит к получению формы С свободной формы соединения **II**.

[00743] В некоторых вариантах реализации соединения **C63/K18** получают, превращая соединение **S33/K17**:



### **S33/K17**

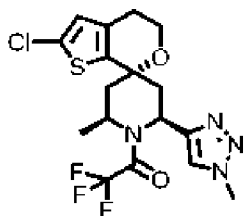
в соединение **C63/K18**.

[00744] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **S33/K17** в соединение **C63/K18** проводят в присутствии димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>, (R, R)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина ((R, R)-TsDPEN), муравьиной кислоты (HCO<sub>2</sub>H) и триэтиламина (Et<sub>3</sub>N).

[00745] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **S33/K17** в соединение **C63/K18** проводят в присутствии 0,5 мол.% димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>.

[00746] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **S33/K17** в соединение **C63/K18** проводят в присутствии 0,05 мол.% димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>.

[00747] В некоторых вариантах реализации соединения **S33/K17** получают, превращая соединение **C154/K15**:



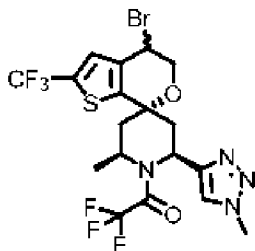
### **C154/K15**

в соединение **S33/K17**.

[00748] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C154/K15** в соединение **S33/K17** проводят в присутствии тетрагидрата диацетата кобальта (Co(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O), N-гидроксифталимида и кислорода (O<sub>2</sub>).

[00749] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C154/K15** в соединение **S33/K17** включает:

(i) превращение соединения **C154/K15** в соединение **K16**:



**K16**; и

(ii) превращение соединения **K16** в соединение **S33/K17**.

[00750] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C154/K15** в соединение **K16** проводят в присутствии 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина и радикального инициатора.

[00751] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C154/K15** в соединение **K16** проводят в присутствии 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила (AIBN).

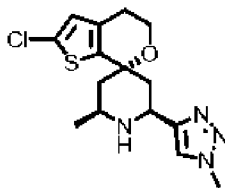
[00752] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C154/K15** в соединение **K16** проводят в хлорбензоле при 75°C.

[00753] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **C154/K15** в соединение **K16** проводят в смеси хлорбензол/1,4-диоксан при 50°C.

[00754] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **K16** в соединение **S33/K17** проводят в присутствии триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) и ДМСО при 75°C.

[00755] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **K16** в соединение **S33/K17** проводят в присутствии триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) и ДМСО при 65°C.

[00756] В некоторых вариантах реализации соединения **C154/K15** получают, превращая соединение **L1/K14**:



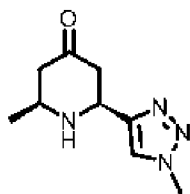
**L1/K14**

в соединение **C154/K15**.

[00757] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L1/K14** в соединение **C154/K15** проводят в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты (ТФУКА) и *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA).

[00758] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L1/K14** в соединение **C154/K15** проводят в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты (ТФУКА) и триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

[00759] В некоторых вариантах реализации соединения **L1/K14** получают путем приведения соединения **S26/K7**:



**S26/K7**,

во взаимодействии с соединением **S2**:



**S2**,

с получением соединения **L1/K14**.

[00760] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят в присутствии кислоты.

[00761] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят в присутствии сульфокислоты.

[00762] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят в присутствии метансульфокислоты (MsOH).

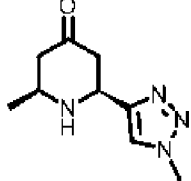

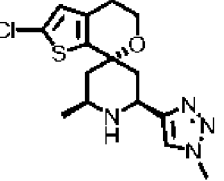
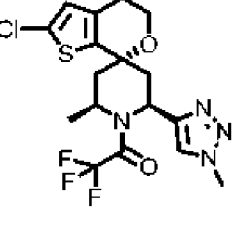
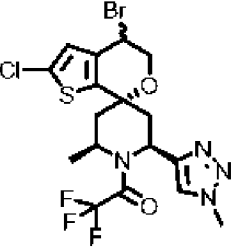
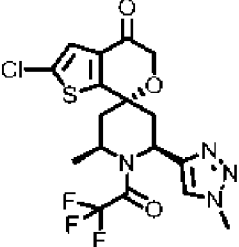
[00763] В некоторых вариантах реализации соединения **L1/K14** очищают путем хроматографии на силикагеле.

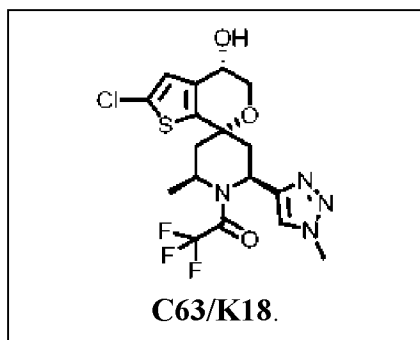
[00764] В некоторых вариантах реализации соединения **L1/K14** очищают путем кристаллизации из МТБЭ.

[00765] В некоторых вариантах реализации соединения **L1/K14** очищают путем кристаллизации из смеси МТБЭ/*n*-гептан.

[00766] В некоторых вариантах реализации соединения **II** получают с применением соединения согласно изобретению.

[00767] В некоторых вариантах реализации соединения **II** получают с применением соединения, выбранного из:

 <p><b>S26/K7</b>,</p>	 <p><b>S2</b>,</p>	 <p><b>L1/K14</b>,</p>
 <p><b>C154/K15</b>,</p>	 <p><b>K16</b>,</p>	 <p><b>S33/K17</b>,</p>



[00768] В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению выбрано из:

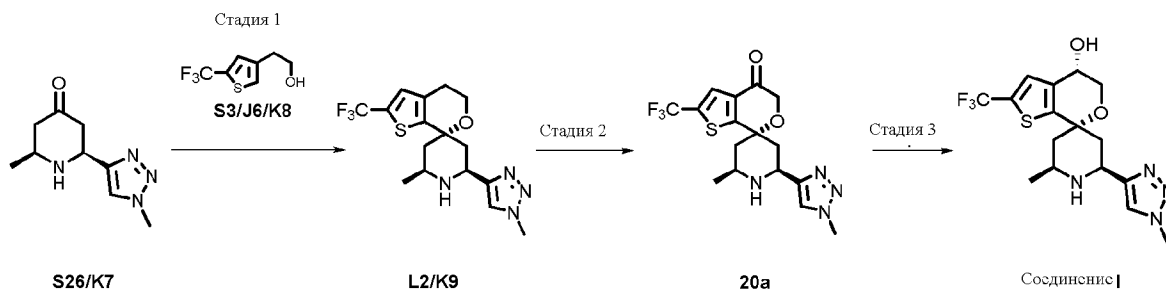
<p><b>S26/K7,</b></p>	<p><b>S2,</b></p>	<p><b>L1/K14,</b></p>
<p><b>C154/K15,</b></p>	<p><b>K16,</b></p>	<p><b>S33/K17,</b></p>
<p><b>C63/K18.</b></p>		

[00769] Имеется несколько неограничивающих преимуществ получения соединения **II** согласно схеме 2 и вариантам реализации, описанным выше. Указанные преимущества еще более очевидны при получении соединения **II** в промышленном масштабе. Например, кристаллизация/выделение на стадии 1 (схема 2) была улучшена, что приводило к улучшению свойств взвеси, улучшению возможности масштабирования, простоты обработки и производительности на стадии 1. Параметры стадии 3 и стадии 4 (схема 2) также были улучшены в нескольких аспектах, включая изменение количества и профиля добавления AIBN, что привело к значительному снижению температуры реакции и улучшению профиля безопасности способа. Параметры стадии 5 (схема 2) также были оптимизированы, что позволило значительно уменьшить количество используемого родиевого катализатора. Наконец, была разработана процедура для стадии 6 (схема 2), которая позволила выделять форму С.

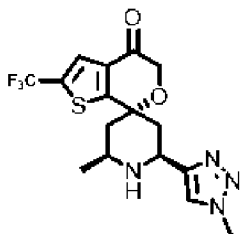


[00770] В некоторых вариантах реализации соединения **I** получают согласно схеме 3.

[00771] Схема 3. Синтез соединения **I**



[00772] В некоторых вариантах реализации соединения **I** получают, превращая соединение **20a**:



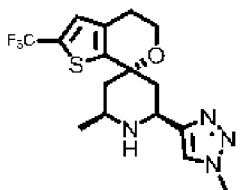
**20a,**

в соединение **I**.

[00773] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **20a** в соединение **I** проводят в присутствии димера хлорида пентаметилциклопентаденилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>, (*R, R*)-*N*-(*p*-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина ((*R, R*)-*TsDPEN*), муравьиной кислоты ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ) и триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

[00774] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **20a** в соединение **I** проводят при температуре от  $-15$  до  $0^\circ\text{C}$ .

[00775] В некоторых вариантах реализации соединения **20a** получают, превращая соединение **L2/K9**:



**L2/K9,**

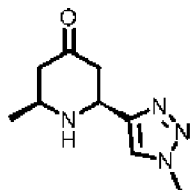
в соединение **20a**.

[00776] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L2/K9** в соединение **20a** проводят в присутствии тетрафторбората 2,4,6-трифенилпирилия, кислоты, 460 нм светодиодов и смеси воздух/ $\text{N}_2$ .

[00777] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L2/K9** в соединение **20a** проводят в присутствии тетрафторбората 2,4,6-трифенилпирилия, метансульфонокислоты ( $\text{MsOH}$ ), 460 нм светодиодов и смеси воздух/ $\text{N}_2$ .

[00778] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L2/K9** в соединение **20a** проводят в присутствии ацетата меди (II), персульфата аммония и воды.

[00779] В некоторых вариантах реализации соединения **L2/K9** получают путем приведения соединения **S26/K7**:



**S26/K7**,

во взаимодействии с соединением **S3/J6/K8**:



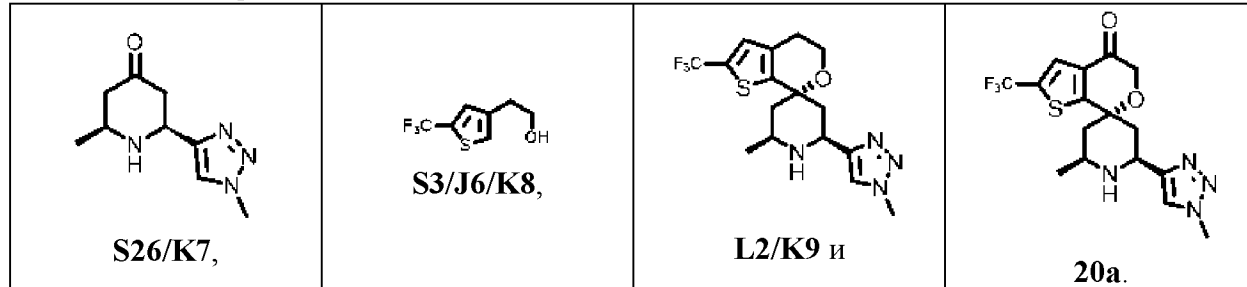
**S3/J6/K8**,

с получением соединения **L2/K9**.

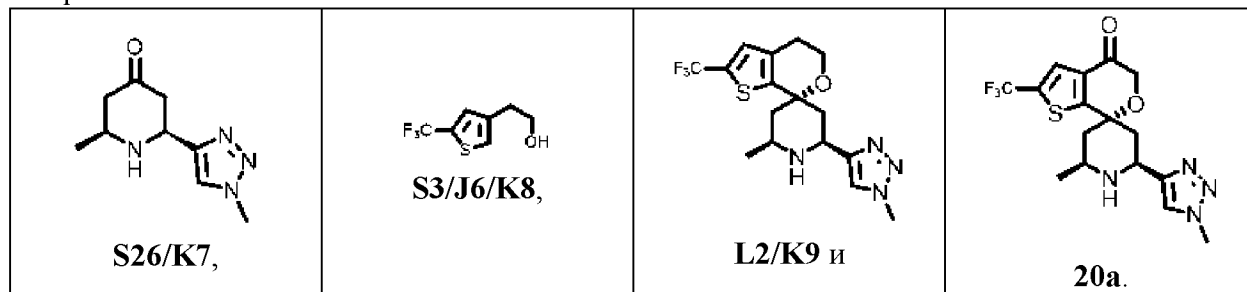
[00780] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят в присутствии метансульфо кислоты (MsOH).

[00781] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят при 39°C.

[00782] В некоторых вариантах реализации соединения **I** получают с применением соединения, выбранного из:



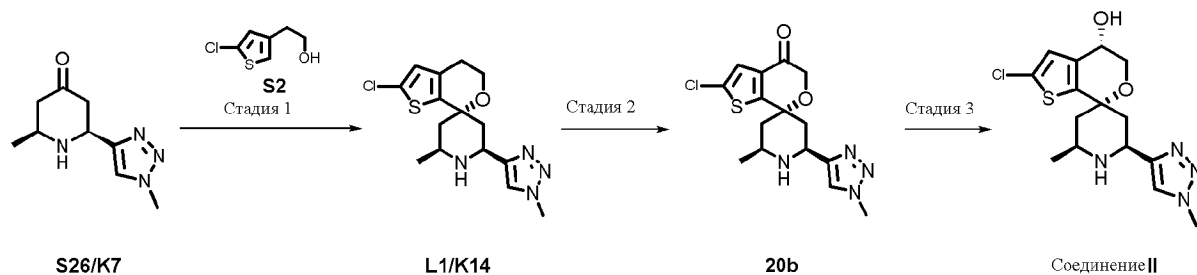
[00783] В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению выбрано из:



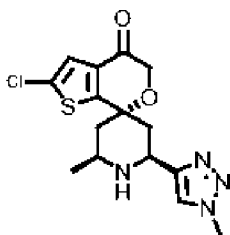
[00784] При получении соединения **I** согласно схеме 3 используют значительно более короткий маршрут (всего три стадии), что приводит к более высокому выходу/производительности.

[00785] В некоторых вариантах реализации соединения **II** получают согласно схеме 4.

## [00786] Схема 4. Синтез соединения II



[00787] В некоторых вариантах реализации соединение II получают, превращая соединение **20b**:



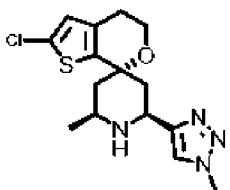
**20b,**

в соединение II.

[00788] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **20b** в соединение II проводят в присутствии димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>, (R, R)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина ((R, R)-TsDPEN), муравьиной кислоты ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ) и триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

[00789] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **20b** в соединение II проводят при температуре от -15 до 0°C.

[00790] В некоторых вариантах реализации соединение **20b** получают, превращая соединение L1/K14:



**L1/K14,**

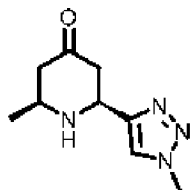
в соединение **20b**.

[00791] В некоторых вариантах реализации превращение соединения L1/K14 в соединение **20b** проводят в присутствии тетрафторбората 2,4,6-трифенилпирилия, кислоты, 460 нм светодиодов и смеси воздух/ $\text{N}_2$ .

[00792] В некоторых вариантах реализации превращение соединения L1/K14 в соединение **20b** проводят в присутствии тетрафторбората 2,4,6-трифенилпирилия, метансульфонокислоты ( $\text{MsOH}$ ), 460 нм светодиодов и смеси воздух/ $\text{N}_2$ .

[00793] В некоторых вариантах реализации превращение соединения **L1/K14** в соединение **20b** проводят в присутствии ацетата меди (II), персульфата аммония и воды.

[00794] В некоторых вариантах реализации соединение **L1/K14** получают путем приведения соединения **S26/K7**:



**S26/K7**,

во взаимодействии с соединением **S2**:



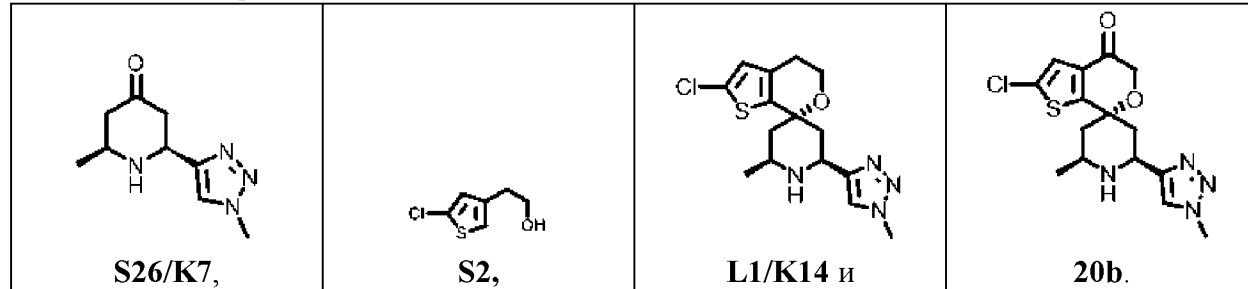
**S2**,

с получением соединения **L1/K14**.

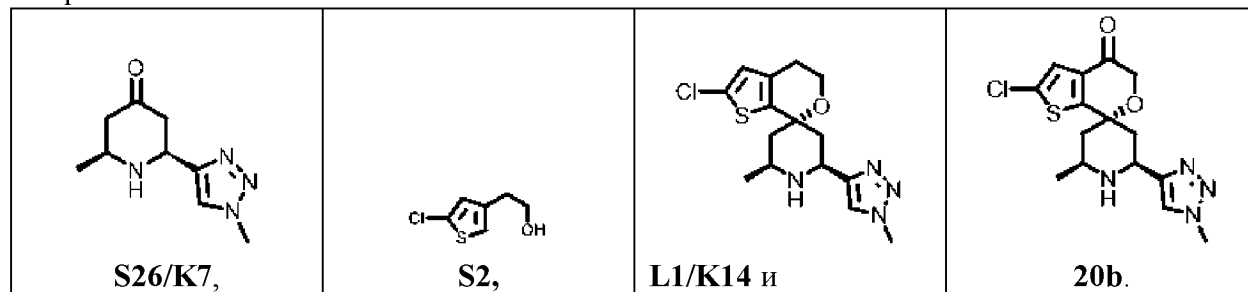
[00795] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят в присутствии метансульфокислоты (MsOH).

[00796] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят при 39°C.

[00797] В некоторых вариантах реализации соединение **II** получают с применением соединения, выбранного из:



[00798] В некоторых вариантах реализации соединение согласно изобретению выбрано из:



[00799] При получении соединения **II** согласно схеме 4 используют значительно более короткий маршрут (всего три стадии), что приводит к более высокому выходу/производительности.

**Неограничивающие примеры вариантов реализации**

[00800] Без ограничения некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают:

1. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I
2. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и/или  $28,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.
3. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .
4. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.
5. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .
6. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .
7. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .
8. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.
9. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 5% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 6**.
10. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-9, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .
11. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов

реализации 1-9, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

12. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-9, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ .

13. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-9, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

14. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-9, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 40% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 5**.

15. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-14, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ .

16. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-14, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ .

17. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-14, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $17,2 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ .

18. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-14, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,8 \pm 0,2$ ,  $27,8 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

19. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-14, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой,

полученной при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и 90% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 6**.

20. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-19, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,3 \pm 0,2$  ppm и  $141,7 \pm 0,2$  ppm.

21. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-19, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $36,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $128,6 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm,  $139,3 \pm 0,2$  ppm,  $141,7 \pm 0,2$  ppm,  $144 \pm 0,2$  ppm и  $145,8 \pm 0,2$  ppm.

22. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-19, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,3 \pm 0,2$  ppm и  $141,7 \pm 0,2$  ppm.

23. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-19, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $36,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $128,6 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm,  $139,3 \pm 0,2$  ppm,  $141,7 \pm 0,2$  ppm,  $144 \pm 0,2$  ppm и  $145,8 \pm 0,2$  ppm.

24. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-19, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 7**.

25. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-24, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-57,4 \pm 0,2$  ppm и  $-53,8 \pm 0,2$  ppm.

26. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-24, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $-57,4 \pm 0,2$  ppm и  $-53,8 \pm 0,2$  ppm.

27. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-24, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 8**.

28. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-27, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $2,6 \pm 0,2$  ppm и  $4,2 \pm 0,2$  ppm.

29. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-27, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным при 43%

относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $2,6 \pm 0,2$  ppm и  $4,2 \pm 0,2$  ppm.

30. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-27, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 10**.

31. Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-30, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$8,9 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$10,5 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$45,0 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$

32. Фармацевтическая композиция, содержащая форму А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-31 и фармацевтически приемлемый носитель.

33. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 1-31 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 32.

34. Способ согласно варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APOL1.

35. Способ согласно варианту реализации 34, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

36. Способ согласно варианту реализации 34 или 35, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, представляет собой ФСГС или НДЗП.

37. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-36, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

38. Способ согласно любому из вариантов реализации 34-36, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

39. Способ согласно варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

40. Способ согласно варианту реализации 33 или 39, отличающийся тем, что



указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

41. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с формой А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-31 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 32.

42. Способ согласно варианту реализации 41, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

43. Способ согласно варианту реализации 41, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

44. Применение формы А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-31 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

45. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 1-31 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

46. Способ получения формы А гидрата фосфатной соли соединения I, включающий сушку сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом примерно при 50°C.

47. Способ получения формы А гидрата фосфатной соли соединения I, включающий:

- загрузку моногидрата свободной формы соединения I и МЭК в реактор;
- перемешивание реактора;
- добавление воды в реактор и дополнительное перемешивание;
- внесение в реактор затравки формы А гидрата фосфатной соли соединения I;
- медленное добавление раствора фосфорной кислоты в реактор; и
- перемешивание реактора примерно при 20°C.

48. Способ получения формы А гидрата фосфатной соли соединения I, включающий:

- загрузку моногидрата соединения I и МЭК в реактор;
- перемешивание реактора;
- добавление воды в реактор и дополнительное перемешивание;
- медленное добавление раствора фосфорной кислоты в реактор; и
- перемешивание реактора примерно при 20°C.

49. Моногидрат свободной формы соединения I.

50. Моногидрат свободной формы соединения I согласно варианту реализации 49, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и/или  $21,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

51. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 49, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ .

52. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 49, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

53. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 49, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$ .

54. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 49, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $13,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

55. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 49, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $21,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$ .

56. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 49, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $13,8 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$  и  $25,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

57. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 49, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 14**.

58. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

59. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $126,2 \pm 0,2$  ppm,  $127,7 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm,  $149,4 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

60. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,

39,3 ± 0,2 ppm, 135,3 ± 0,2 ppm и 149,6 ± 0,2 ppm.

61. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигналы при 24,9 ± 0,2 ppm, 35,1 ± 0,2 ppm, 39,3 ± 0,2 ppm, 126,2 ± 0,2 ppm, 127,7 ± 0,2 ppm, 129,6 ± 0,2 ppm, 135,3 ± 0,2 ppm, 149,4 ± 0,2 ppm и 149,6 ± 0,2 ppm.

62. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 15**.

63. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, полученным после дегидратации (80°C в роторе в течение ночи (2х), инкубация при 80°C с P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в течение выходных), содержащим один или более сигналов, выбранных из 25,6 ± 0,2 ppm, 35,8 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm, 135,3 ± 0,2 ppm и 150 ± 0,2 ppm.

64. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, полученным после дегидратации (80°C в роторе в течение ночи (2х), инкубация при 80°C с P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в течение выходных), содержащим один или более сигналов, выбранных из 25,6 ± 0,2 ppm, 35,8 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm, 126,6 ± 0,2 ppm, 127,2 ± 0,2 ppm, 129,6 ± 0,2 ppm, 135,3 ± 0,2 ppm, 150 ± 0,2 ppm и 150,9 ± 0,2 ppm.

65. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, полученным после дегидратации (80°C в роторе в течение ночи (2х), инкубация при 80°C с P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в течение выходных), содержащим сигналы при 25,6 ± 0,2 ppm, 35,8 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm, 135,3 ± 0,2 ppm и 150 ± 0,2 ppm.

66. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, полученным после дегидратации (80°C в роторе в течение ночи (2х), инкубация при 80°C с P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в течение выходных), содержащим сигналы при 25,6 ± 0,2 ppm, 35,8 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm, 126,6 ± 0,2 ppm, 127,2 ± 0,2 ppm, 129,6 ± 0,2 ppm, 135,3 ± 0,2 ppm, 150 ± 0,2 ppm и 150,9 ± 0,2 ppm.

67. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-57, характеризующийся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, полученным после дегидратации (80°C в роторе в течение ночи (2х), инкубация при 80°C с P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в течение выходных), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 16**.

68. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-67, характеризующийся спектром <sup>19</sup>F ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигнал при -55,8 ± 0,2 ppm.

69. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-67, характеризующийся спектром <sup>19</sup>F ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 17**.

70. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-67, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), содержащим сигнал при  $-55,5 \pm 0,2$  ppm.

71. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-67, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным после дегидратации ( $80^\circ\text{C}$  в роторе в течение ночи (2х), инкубация при  $80^\circ\text{C}$  с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 18**.

72. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-71, характеризующийся тетрагональной кристаллической системой, пространственной группой  $P4_3$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$14,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$14,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$9,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

73. Моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-72, характеризующийся тетрагональной кристаллической системой, пространственной группой  $P4_3$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ), после сушки при 325 К в сухом азоте в течение 1 часа:

$14,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$14,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$9,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

74. Фармацевтическая композиция, содержащая моногидрат свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-73 и фармацевтически приемлемый носитель.

75. Способ лечения заболевания, опосредованного APO1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, моногидрата свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 49-73 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 74.

76. Способ согласно варианту реализации 75, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APO1.

77. Способ согласно варианту реализации 76, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APO1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

78. Способ согласно варианту реализации 76 или 77, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APO1, представляет собой ФСГС или НДЗП.

79. Способ согласно любому из вариантов реализации 76-78, отличающийся тем, что

указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

80. Способ согласно любому из вариантов реализации 76-78, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

81. Способ согласно варианту реализации 75, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

82. Способ согласно варианту реализации 75 или 81, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

83. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с моногидратом свободной формы соединения I согласно любому из вариантов реализации 49-73 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 74.

84. Способ согласно варианту реализации 83, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

85. Способ согласно варианту реализации 83, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

86. Применение моногидрата свободной формы соединения I согласно любому из вариантов реализации 49-73 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

87. Моногидрат свободной формы соединения I согласно любому из вариантов реализации 49-73 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

88. Способ получения моногидрата свободной формы соединения I, включающий:  
добавление аморфного соединения I в солевой раствор с получением раствора;  
инкубацию раствора при температуре окружающей среды;  
фильтрацию раствора с получением твердого материала; и  
сушку твердого материала.

89. Сольват фосфатной соли соединения I с метанолом.

90. Сольват фосфатной соли соединения I с метанолом согласно варианту реализации 89, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и/или  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

91. Сольват фосфатной соли соединения I с метанолом согласно варианту реализации 89, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой,

содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ .

92. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно варианту реализации 89, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

93. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно варианту реализации 89, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$  и  $19,5 \pm 0,2$ .

94. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно варианту реализации 89, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,5 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

95. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно варианту реализации 89, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $19,5 \pm 0,2$ .

96. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно варианту реализации 89, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,5 \pm 0,2$ ,  $12,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

97. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно варианту реализации 89, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 1**.

98. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-97, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

99. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-97, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $127,9 \pm 0,2$  ppm,  $128,5 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm,  $139,5 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

100. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-97, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

101. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-97, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы

при  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $127,9 \pm 0,2$  ppm,  $128,5 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm,  $139,5 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

102. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-97, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 2**.

103. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-102, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-57,7 \pm 0,2$  ppm и  $-54,7 \pm 0,2$  ppm.

104. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-102, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $-57,7 \pm 0,2$  ppm и  $-54,7 \pm 0,2$  ppm.

105. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-102, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 3**.

106. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-105, характеризующийся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $1,8 \pm 0,2$  ppm и  $2,5 \pm 0,2$  ppm.

107. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-105, характеризующийся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $1,8 \pm 0,2$  ppm и  $2,5 \pm 0,2$  ppm.

108. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-105, характеризующийся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 4**.

109. Сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-108, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$9,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$10,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$44,6 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

110. Фармацевтическая композиция, содержащая сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-109 и фармацевтически приемлемый носитель.

111. Способ лечения заболевания, опосредованного APO1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-109 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 110.

112. Способ согласно варианту реализации 111, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой заболевание почек,

опосредованное APOL1.

113. Способ согласно варианту реализации 112, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

114. Способ согласно варианту реализации 112 или 113, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, представляет собой ФСГС или НДЗП.

115. Способ согласно любому из вариантов реализации 112-114, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

116. Способ согласно любому из вариантов реализации 112-114, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

117. Способ согласно варианту реализации 111, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

118. Способ согласно варианту реализации 111 или 117, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

119. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с сольватом фосфатной соли соединения I с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-109 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 110.

120. Способ согласно варианту реализации 119, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

121. Способ согласно варианту реализации 119, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

122. Применение сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-109 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

123. Сольват фосфатной соли соединения I с метанолом согласно любому из вариантов реализации 89-109 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

124. Способ получения сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом, включающий:



добавление аморфного соединения **I** в МЭК с получением раствора;  
добавление  $\text{H}_3\text{PO}_4$  в раствор;  
инкубацию раствора при температуре окружающей среды;  
фильтрование раствора с выделением твердого материала; и  
промывание твердого материала.

125. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК.

126. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно варианту реализации 125, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и/или  $20,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

127. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно варианту реализации 125, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ .

128. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно варианту реализации 125, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

129. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно варианту реализации 125, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$  и  $19,4 \pm 0,2$ .

130. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно варианту реализации 125, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

131. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно варианту реализации 125, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$ .

132. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно варианту реализации 125, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

133. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно варианту реализации 125, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 21**.

134. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-133, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

135. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-133, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $7,4 \pm 0,2$  ppm,  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm,  $128,7 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

136. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-133, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

137. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-133, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $7,4 \pm 0,2$  ppm,  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $36,8 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm,  $128,7 \pm 0,2$  ppm,  $129,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

138. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-137, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 22**.

139. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-138, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-53,6 \pm 0,2$  ppm,  $-55,2 \pm 0,2$  ppm и  $-57,2 \pm 0,2$  ppm.

140. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-138, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $-53,6 \pm 0,2$  ppm,  $-55,2 \pm 0,2$  ppm и  $-57,2 \pm 0,2$  ppm.

141. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-138, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 23**.

142. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-141, характеризующийся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $0,1 \pm 0,2$  ppm,  $2,7 \pm 0,2$  ppm и  $4,8 \pm 0,2$  ppm.

143. Сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-141, характеризующийся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим сигналы при из  $0,1 \pm 0,2$  ppm,  $2,7 \pm 0,2$  ppm и  $4,8 \pm 0,2$  ppm.

144. Фармацевтическая композиция, содержащая сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-143 и фармацевтически приемлемый носитель.

145. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-143 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 144.

146. Способ согласно варианту реализации 145, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APOL1.

147. Способ согласно варианту реализации 146, отличающийся тем, что указанное

заболевание почек, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

148. Способ согласно варианту реализации 146 или 147, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, представляет собой ФСГС или НДЗП.

149. Способ согласно любому из вариантов реализации 146-148, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

150. Способ согласно любому из вариантов реализации 146-148, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

151. Способ согласно варианту реализации 145, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

152. Способ согласно варианту реализации 145 или 151, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

153. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с сольватом фосфатной соли соединения I с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-143 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 144.

154. Способ согласно варианту реализации 153, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

155. Способ согласно варианту реализации 153, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

156. Применение сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-143 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

157. Сольват фосфатной соли соединения I с МЭК согласно любому из вариантов реализации 125-143 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

158. Способ получения сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК, включающий: добавление формы А гидрата фосфатной соли соединения I в МЭК и перемешивание с получением взвеси;

инкубацию взвеси при пониженной температуре с получением твердого материала;

и

центрифугирование твердого материала.

159. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**.

160. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 159, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и/или  $18,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

161. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 159, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $18,7 \pm 0,2$ .

162. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 159, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $18,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

163. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 159, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $9,1 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $18,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $14,9 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ .

164. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 159, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$ ,  $14,9 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

165. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 159, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $9,1 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и  $18,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $10,1 \pm 0,2$ ,  $14,9 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ .

166. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 159, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$ ,  $10,1 \pm 0,2$ ,  $14,9 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

167. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 159, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 24**.

168. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-167, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

169. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-167, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один

или более сигналов, выбранных из  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $18,4 \pm 0,2$  ppm,  $38,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,1 \pm 0,2$  ppm,  $136,8 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

170. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-167, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

171. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-167, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $18,4 \pm 0,2$  ppm,  $38,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,1 \pm 0,2$  ppm,  $136,8 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

172. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-167, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 25**.

173. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-172, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $125,6 \pm 0,2$  ppm и  $127,5 \pm 0,2$  ppm.

174. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-172, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $36,6 \pm 0,2$  ppm,  $37 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $125,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,5 \pm 0,2$  ppm,  $136,8 \pm 0,2$  ppm,  $141,3 \pm 0,2$  ppm и  $143 \pm 0,2$  ppm.

175. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-172, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $125,6 \pm 0,2$  ppm и  $127,5 \pm 0,2$  ppm.

176. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-172, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при  $16,5 \pm 0,2$  ppm,  $36,6 \pm 0,2$  ppm,  $37 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $125,6 \pm 0,2$  ppm,  $127,5 \pm 0,2$  ppm,  $136,8 \pm 0,2$  ppm,  $141,3 \pm 0,2$  ppm и  $143 \pm 0,2$  ppm.

177. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-172, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 26**.

178. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-177, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-1,8 \pm 0,2$  ppm,  $-1,1 \pm 0,2$  ppm и  $3,1 \pm 0,2$  ppm.

179. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-177, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $-1,8 \pm 0,2$  ppm,  $-1,1 \pm 0,2$  ppm и  $3,1 \pm 0,2$  ppm.

180. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-177, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 27А**.

181. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-180, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $3,0 \pm 0,2$  ppm,  $3,2 \pm 0,2$  ppm,  $4,4 \pm 0,2$  ppm и  $5,6 \pm 0,2$  ppm.

182. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-180, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным после дегидратации, содержащим сигналы при  $3,0 \pm 0,2$  ppm,  $3,2 \pm 0,2$  ppm,  $4,4 \pm 0,2$  ppm и  $5,6 \pm 0,2$  ppm.

183. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-180, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным после дегидратации, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 27В**.

184. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-183, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$9,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$23,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$38,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

185. Фармацевтическая композиция, содержащая форму А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-184 и фармацевтически приемлемый носитель.

186. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 159-184 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 185.

187. Способ согласно варианту реализации 186, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APOL1.

188. Способ согласно варианту реализации 187, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

189. Способ согласно варианту реализации 187 или 188, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, представляет собой ФСГС или НДЗП.

190. Способ согласно любому из вариантов реализации 187-189, отличающийся тем,

что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

191. Способ согласно любому из вариантов реализации 187-189, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

192. Способ согласно варианту реализации 186, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

193. Способ согласно варианту реализации 186 или 192, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

194. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с формой А гемигидрата фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 159-184 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 185.

195. Способ согласно варианту реализации 194, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

196. Способ согласно варианту реализации 194, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

197. Применение формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 159-184 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

198. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 159-184 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

199. Способ получения формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, включающий:

добавление формы А гемигидрата свободной формы соединения II в 2-Ме-ТГФ с получением раствора;

добавление  $H_3PO_4$  по каплям в раствор;

перемешивание раствора при температуре окружающей среды;

сбор твердого материала центрифугированием; и

сушку твердого материала.

200. Способ получения формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, включающий:

загрузку формы А гемигидрата свободной формы соединения II и 2-Ме-ТГФ в

реактор;

перемешивание реактора примерно при 40°C.

внесение в реактор затравки формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II;

медленное добавление раствора фосфорной кислоты в реактор с образованием взвеси;

охлаждение взвеси;

перемешивание охлажденной взвеси и фильтрование в вакууме с получением влажного осадка; и

сушку влажного осадка.

201. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II.

202. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно варианту реализации 201, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и/или  $20,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

203. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно варианту реализации 201, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ .

204. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно варианту реализации 201, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

205. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно варианту реализации 201, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$  и  $14,4 \pm 0,2$ .

206. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно варианту реализации 201, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

207. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно варианту реализации 201, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$  и  $14,4 \pm 0,2$ .

208. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно варианту реализации 201, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при  $5,7 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $20,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.



209. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно варианту реализации 201, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 30А**.

210. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-209, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и/или  $20,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

211. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-209, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ .

212. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-209, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

213. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-209, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,6 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$  и  $25,1 \pm 0,2$ .

214. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-209, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при  $5,6 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$  и  $25,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

215. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-209, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$  и  $20,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $5,6 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$ .

216. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-209, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, содержащей сигналы при  $5,6 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,1 \pm 0,2$  и  $27,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

217. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из

вариантов реализации 201-209, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 40°C до 50°C, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 30В**.

218. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-217, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и/или  $19,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

219. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-217, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ .

220. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-217, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

221. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-217, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,0 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ .

222. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-217, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при  $5,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$  градуса два-тета.

223. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-217, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $5,5 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$ .

224. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-217, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, содержащей сигналы при  $5,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  и  $27,2 \pm 0,2$  градуса два-тета.

225. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-217, характеризующаяся рентгеновской порошковой

дифрактограммой, полученной при температуре в диапазоне от 60°C до 90°C, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 30С**.

226. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-225, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $21,9 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $133,2 \pm 0,2$  ppm,  $139,8 \pm 0,2$  ppm и  $140,9 \pm 0,2$  ppm.

227. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-225, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $21,9 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $124,2 \pm 0,2$  ppm,  $124,7 \pm 0,2$  ppm,  $133,2 \pm 0,2$  ppm,  $139,8 \pm 0,2$  ppm,  $140,9 \pm 0,2$  ppm,  $142,7 \pm 0,2$  ppm и  $147,6 \pm 0,2$  ppm.

228. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-225, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $21,9 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $133,2 \pm 0,2$  ppm,  $139,8 \pm 0,2$  ppm и  $140,9 \pm 0,2$  ppm.

229. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-225, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $21,9 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $124,2 \pm 0,2$  ppm,  $124,7 \pm 0,2$  ppm,  $133,2 \pm 0,2$  ppm,  $139,8 \pm 0,2$  ppm,  $140,9 \pm 0,2$  ppm,  $142,7 \pm 0,2$  ppm и  $147,6 \pm 0,2$  ppm.

230. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-225, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 31**.

231. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-230, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации (в течение выходных при температуре окружающей среды и в течение ночи примерно при 80°C в роторе), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm и  $139,4 \pm 0,2$  ppm.

232. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-230, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации (в течение выходных при температуре окружающей среды и в течение ночи примерно при 80°C в роторе), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,3 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,4 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm,  $141,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,2 \pm 0,2$  ppm.

233. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-230, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации (в течение выходных при температуре окружающей среды и в течение ночи примерно при 80°C в роторе), содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm и  $139,4 \pm 0,2$  ppm.

234. Форма А гемигидрата свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 201-230, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после

дегидратации (в течение выходных при температуре окружающей среды и в течение ночи примерно при 80°C в роторе), содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,6 \pm 0,2$  ppm,  $35,3 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,4 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm,  $141,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,2 \pm 0,2$  ppm.

235. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-230, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным после дегидратации (в течение выходных при температуре окружающей среды и в течение ночи примерно при 80°C в роторе), по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 32**.

236. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-235, характеризующаяся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$13,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$8,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$100,2 \pm 0,1^\circ$
$15,6 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

237. Фармацевтическая композиция, содержащая форму А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-236 и фармацевтически приемлемый носитель.

238. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, формы А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-236 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 237.

239. Способ согласно варианту реализации 238, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APOL1.

240. Способ согласно варианту реализации 239, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

241. Способ согласно варианту реализации 239 или 240, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, представляет собой ФСГС или НДЗП.

242. Способ согласно любому из вариантов реализации 239-241, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

243. Способ согласно любому из вариантов реализации 239-241, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2:

N388del:Y389del.

244. Способ согласно варианту реализации 238, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

245. Способ согласно варианту реализации 238 или 244, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

246. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с формой А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-236 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 237.

247. Способ согласно варианту реализации 246, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

248. Способ согласно варианту реализации 246, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

249. Применение формы А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-236 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

250. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 201-236 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

251. Способ получения формы А гемигидрата свободной формы соединения II, включающий:

добавление аморфной свободной формы соединения II в МЭК с получением раствора;

добавление воды и н-гептана в раствор;

перемешивание раствора при температуре окружающей среды;

фильтрация раствора с получением твердого материала; и

сушку твердого материала.

252. Форма С свободной формы соединения II.

253. Форма С свободной формы соединения II согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $13,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

254. Форма С свободной формы соединения II согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $18,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

255. Форма С свободной формы соединения II согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при

21,6 ± 0,2 градуса два-тета.

256. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при каждом из значений два-тета 13,0 ± 0,2, 18,5 ± 0,2 и 21,6 ± 0,2.

257. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из 13,0 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2 и 21,6 ± 0,2.

258. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из 13,0 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2 и 21,6 ± 0,2.

259. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из 13,0 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2 и 21,6 ± 0,2.

260. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при значениях два-тета 13,0 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2 и 21,6 ± 0,2.

261. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из 13,0 ± 0,2, 15,7 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 21,6 ± 0,2 и 23,6 ± 0,2.

262. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из 13,0 ± 0,2, 15,7 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 21,6 ± 0,2 и 23,6 ± 0,2.

263. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из 13,0 ± 0,2, 15,7 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 21,6 ± 0,2 и 23,6 ± 0,2.

264. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из 13,0 ± 0,2, 15,7 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 21,6 ± 0,2 и 23,6 ± 0,2.

265. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при пяти или более значениях два-тета, выбранных из 13,0 ± 0,2, 15,7 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 21,6 ± 0,2 и 23,6 ± 0,2.

266. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252,

характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при шести или более значениях два-тета, выбранных из  $13,0 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $23,6 \pm 0,2$ .

267. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при значениях два-тета  $13,0 \pm 0,2$ ,  $15,7 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $23,6 \pm 0,2$ .

268. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном, двух или трех следующих значениях два-тета:  $13,0 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$  и  $15,7 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $17,9 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $26,3 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $26,8 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$ .

269. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при каждом из следующих значений два-тета  $13,0 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$  и  $15,7 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $17,9 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $26,3 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $26,8 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$ .

270. Форма С свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 252, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 35**.

271. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-270, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

272. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-271, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 36**.

273. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-272, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $218^{\circ}\text{C}$ .

274. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-273, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 37**.

275. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $149,3 \pm 0,2$  ppm,  $144,3 \pm 0,2$  ppm,  $135,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,2 \pm 0,2$  ppm и  $124,5 \pm 0,2$  ppm.

276. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при

149,3 ± 0,2 ppm, 144,3 ± 0,2 ppm, 135,0 ± 0,2 ppm, 127,2 ± 0,2 ppm и 124,5 ± 0,2 ppm.

277. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.

278. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.

279. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.

280. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим четыре или более сигналов, выбранных из 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.

281. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим пять или более сигналов, выбранных из 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.

282. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим шесть или более сигналов, выбранных из 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.

283. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим семь или более сигналов, выбранных из 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.

284. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим сигналы при 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.

285. Форма С свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 252-274, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ЯМР, содержащим (а) один или более (например, два или более, три или более, четыре или более и т.д.) сигналов, выбранных из 149,3 ± 0,2 ppm, 144,3 ± 0,2 ppm, 135,0 ± 0,2 ppm, 127,2 ± 0,2 ppm и 124,5 ± 0,2 ppm; и (б) один или более (например, два или более, три или более, четыре или более и т.д.) сигналов, выбранных из 74,0 ± 0,2 ppm, 66,9 ± 0,2 ppm, 62,0 ± 0,2 ppm, 49,4 ± 0,2 ppm, 47,8 ± 0,2 ppm, 37,7 ± 0,2 ppm, 36,8 ± 0,2 ppm и 25,9 ± 0,2 ppm.



286. Форма С свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 252-285, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 38**.

287. Форма С свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 252-286, характеризующаяся элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$10,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$12,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$12,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

288. Форма С свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 252-286, характеризующаяся элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$10,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$12,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$12,7 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

289. Способ получения формы С свободной формы соединения II, включающий: добавление 0,5 мл МЭК к форме А гемигидрата свободной формы соединения II; перемешивание при  $20^\circ\text{C}$  в течение ночи; и выделение формы С свободной формы соединения II.

290. Фармацевтическая композиция, содержащая форму С свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 252-288 и фармацевтически приемлемый носитель.

291. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, формы С свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 252-288 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 290.

292. Способ согласно варианту реализации 291, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APOL1.

293. Способ согласно варианту реализации 292, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

294. Способ согласно варианту реализации 291 или 292, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, представляет собой ФСГС или НДЗП.

295. Способ согласно любому из вариантов реализации 291-294, отличающийся тем,

что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

296. Способ согласно любому из вариантов реализации 291-294, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное APOL1, связано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

297. Способ согласно варианту реализации 291, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

298. Способ согласно варианту реализации 291 или 297, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

299. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с формой С свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 252-288 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 290.

300. Способ согласно варианту реализации 299, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан с генетическими аллелями *APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

301. Способ согласно варианту реализации 299, отличающийся тем, что указанный APOL1 связан со сложными гетерозиготными генетическими аллелями *APOL1* G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

302. Применение формы С свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 252-288 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

303. Форма С свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 252-288 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

304. Форма А свободной формы соединения II.

305. Форма А свободной формы соединения II согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

306. Форма А свободной формы соединения II согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

307. Форма А свободной формы соединения II согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

308. Форма А свободной формы соединения II согласно варианту реализации 304,

характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

309. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$  и  $14,1 \pm 0,2$ .

310. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$  и  $14,1 \pm 0,2$ .

311. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

312. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ .

313. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ .

314. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$  и  $20,5 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ .

315. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $20,5 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ .

316. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,1$

$\pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $22,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,5 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

317. Форма А свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 304, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 60**.

318. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-317, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

319. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-317, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 62**.

320. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-139, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $130^{\circ}\text{C}$ .

321. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-319, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 63**.

322. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-321, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь) сигналов, выбранных из  $143,6 \pm 0,2$  ppm,  $134,1 \pm 0,2$  ppm,  $128,8 \pm 0,2$  ppm,  $123,4 \pm 0,2$  ppm,  $68,3 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,6 \pm 0,2$  ppm.

323. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-321, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $143,6 \pm 0,2$  ppm,  $134,1 \pm 0,2$  ppm,  $128,8 \pm 0,2$  ppm,  $123,4 \pm 0,2$  ppm.

324. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-321, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $68,3 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,6 \pm 0,2$  ppm.

325. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-321, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $143,6 \pm 0,2$  ppm,  $134,1 \pm 0,2$  ppm,  $128,8 \pm 0,2$  ppm,  $123,4 \pm 0,2$  ppm,  $68,3 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,6 \pm 0,2$  ppm.

326. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-321, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 61**.

327. Форма А свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 304-325, характеризующаяся элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой

*I*2 и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$10,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$8,0 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$101,0 \pm 0,1^\circ$
$21,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

328. Способ получения формы А свободной формы соединения II, включающий: растворение сольвата свободной формы соединения II с MeOH в вакуумной печи при  $40^\circ\text{C}$ ; и

выделение формы А соединения II.

329. Форма В свободной формы соединения II.

330. Форма В свободной формы соединения II согласно варианту реализации 329, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $47,7 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $64,1 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $74,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

331. Форма В свободной формы соединения II согласно варианту реализации 329, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $38,5 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $132,9 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $139,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

332. Форма В свободной формы соединения II согласно варианту реализации 329, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $44,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $47,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $47,7 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $61,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $64,1 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $67,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $74,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $139,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

333. Форма В свободной формы соединения II согласно варианту реализации 329, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) сигналов, выбранных из  $22,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $35,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $38,5 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $39,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $124,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $132,9 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $139,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $141,5 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $142,2 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

334. Форма В свободной формы соединения II согласно варианту реализации 329, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $47,7 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $64,1 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $74,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

335. Форма В свободной формы соединения II согласно варианту реализации 329, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $38,5 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $132,9 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $139,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

336. Форма В свободной формы соединения II согласно варианту реализации 329, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $44,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $47,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $47,7 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $61,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $64,1 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $67,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $74,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $139,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

337. Форма В свободной формы соединения II согласно варианту реализации 329, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $22,4 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2$

ppm,  $35,3 \pm 0,2$  ppm,  $38,5 \pm 0,2$  ppm,  $39,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,4 \pm 0,2$  ppm,  $132,9 \pm 0,2$  ppm,  $139,4 \pm 0,2$  ppm,  $141,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,2 \pm 0,2$  ppm.

338. Форма В свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 329-338, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 64**.

339. Форма В свободной формы соединения II согласно любому из вариантов реализации 329-338, характеризующаяся элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$13,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$8,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$101,1 \pm 0,1^\circ$
$16,0 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

340. Способ получения формы В свободной формы соединения II, включающий: загрузку формы А гемигидрата свободной формы соединения II в ротор системы тТЯМР;

сушку в течение ночи в печи при  $80^\circ\text{C}$ ; и

установку крышки на ротор перед удалением твердого вещества из печи.

341. Четверть-гидрат свободной формы соединения II.

342. Четверть-гидрат свободной формы соединения II согласно варианту реализации 341, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $64,5 \pm 0,2$  ppm.

343. Четверть-гидрат свободной формы соединения II согласно варианту реализации 341, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три или четыре) сигналов, выбранных из  $151,8 \pm 0,2$  ppm,  $151,5 \pm 0,2$  ppm,  $121,1 \pm 0,2$  ppm и  $35,3 \pm 0,2$  ppm.

344. Четверть-гидрат свободной формы соединения II согласно варианту реализации 341, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $151,8 \pm 0,2$  ppm,  $151,5 \pm 0,2$  ppm,  $121,1 \pm 0,2$  ppm,  $64,5 \pm 0,2$  ppm и  $35,3 \pm 0,2$  ppm.

345. Четверть-гидрат свободной формы соединения II согласно варианту реализации 341, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более (например, два, три или более, четыре) сигналов, выбранных из  $151,8 \pm 0,2$  ppm,  $151,5 \pm 0,2$  ppm,  $121,1 \pm 0,2$  ppm и  $35,3 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь) сигналов при  $74,4 \pm 0,2$  ppm,  $67,6 \pm 0,2$  ppm,  $64,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,8 \pm 0,2$  ppm,  $47,5 \pm 0,2$  ppm,  $47,2 \pm 0,2$  ppm,  $44,1 \pm 0,2$  ppm и  $22,1 \pm 0,2$  ppm.

346. Четверть-гидрат свободной формы соединения II согласно варианту реализации 341, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигнал при  $64,5 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь) сигналов при  $74,4 \pm 0,2$  ppm,  $67,6 \pm 0,2$  ppm,  $61,8 \pm 0,2$  ppm,  $47,5 \pm 0,2$  ppm,  $47,2 \pm 0,2$  ppm,  $44,1 \pm 0,2$  ppm и  $22,1 \pm 0,2$  ppm.

347. Четверть-гидрат свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 341-346, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 66**.

348. Четверть-гидрат свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 341-347, характеризующийся элементарной ячейкой монокристалла, характеризующейся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$18,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$8,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$99,1 \pm 0,1^\circ$
$22,6 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

349. Способ получения четверть-гидрата свободной формы соединения **II**, включающий:

дегидратацию формы **A** гемигидрата свободной формы соединения **II** в изотермическом режиме ТГА при  $80^\circ\text{C}$ ;

максимально быструю выгрузку твердого вещества для размещения в роторе; и установку крышки на ротор сразу после загрузки твердого вещества.

350. Смесь гидратов свободной формы соединения **II**.

351. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $8,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

352. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $24,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

353. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $24,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

354. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

355. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $3,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

356. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

357. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести) значениях два-тета, выбранных из  $3,6 \pm 0,2$ ,  $8,6 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm$

0,2,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,5 \pm 0,2$ .

358. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $3,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $8,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $24,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

359. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести) значениях два-тета, выбранных из  $3,6 \pm 0,2$ ,  $8,6 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,5 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех) значениях два-тета, выбранных из  $22,2 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$  и  $14,6 \pm 0,2$ .

360. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести) значениях два-тета, выбранных из  $3,6 \pm 0,2$ ,  $8,6 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,5 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при  $22,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

361. Смесь гидратов свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 350, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 67**.

362. Способ получения смеси гидратов свободной формы соединения **II**, включающий:

установление равновесия в чистой форме **A** соединения **II** в течение 3 дней во влажной камере, установленной на 95% отн.вл.; и

выделение твердого вещества.

363. Моногидрат свободной формы соединения **II**.

364. Моногидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $134,1 \pm 0,2$  ppm.

365. Моногидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $21,1 \pm 0,2$  ppm.

366. Моногидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $134,1 \pm 0,2$  ppm и сигнал при  $21,1 \pm 0,2$  ppm.

367. Моногидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигнал при  $134,1 \pm 0,2$  ppm и/или сигнал при  $21,1 \pm 0,2$  ppm; и (б) один или более сигналов (например, два, три, четыре или пять сигналов), выбранных из  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $49,0 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,7 \pm 0,2$  ppm.

368. Моногидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации



363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигнал при  $134,1 \pm 0,2$  ppm и/или сигнал при  $21,1 \pm 0,2$  ppm; и (b) сигналы при  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $49,0 \pm 0,2$  ppm,  $39,1 \pm 0,2$  ppm и  $21,7 \pm 0,2$  ppm.

369. Моногидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 68**.

370. Способ получения моногидрата свободной формы соединения **II**, включающий: увлажнение формы **A** свободной формы соединения **II** в камере с 69% отн.вл., уравнивание в насыщенном йодиде калия в течение 1-2 месяцев в статических условиях; и

выделение твердого вещества.

371. Дигидрат свободной формы соединения **II**.

372. Дигидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $143,8 \pm 0,2$  ppm и сигнал при  $38,2 \pm 0,2$  ppm.

373. Дигидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $143,8 \pm 0,2$  ppm,  $128,9 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $68,6 \pm 0,2$  ppm,  $62,7 \pm 0,2$  ppm и  $37,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $131,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,5 \pm 0,2$  ppm,  $124,1 \pm 0,2$  ppm,  $38,2 \pm 0,2$  ppm и  $22,5 \pm 0,2$  ppm.

374. Дигидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) два или более сигналов, выбранных из  $143,8 \pm 0,2$  ppm,  $128,9 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $68,6 \pm 0,2$  ppm,  $62,7 \pm 0,2$  ppm и  $37,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) два или более сигналов, выбранных из  $131,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,5 \pm 0,2$  ppm,  $124,1 \pm 0,2$  ppm,  $38,2 \pm 0,2$  ppm и  $22,5 \pm 0,2$  ppm.

375. Дигидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) три или более сигналов, выбранных из  $143,8 \pm 0,2$  ppm,  $128,9 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $68,6 \pm 0,2$  ppm,  $62,7 \pm 0,2$  ppm и  $37,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) три или более сигналов, выбранных из  $131,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,5 \pm 0,2$  ppm,  $124,1 \pm 0,2$  ppm,  $38,2 \pm 0,2$  ppm и  $22,5 \pm 0,2$  ppm.

376. Дигидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) четыре или более сигналов, выбранных из  $143,8 \pm 0,2$  ppm,  $128,9 \pm 0,2$  ppm,  $126,6 \pm 0,2$  ppm,  $68,6 \pm 0,2$  ppm,  $62,7 \pm 0,2$  ppm и  $37,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) четыре или более сигналов, выбранных из  $131,8 \pm 0,2$  ppm,  $124,5 \pm 0,2$  ppm,  $124,1 \pm 0,2$  ppm,  $38,2 \pm 0,2$  ppm и  $22,5 \pm 0,2$  ppm.

377. Дигидрат свободной формы соединения **II** согласно варианту реализации 363, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 70**.

378. Способ получения дигидрата свободной формы соединения **II**, включающий: увлажнение чистой формы **A** соединения **II** в камере с 94% отн.вл., уравнивание в насыщенном нитрате калия в течение 12 дней в статических условиях;

и

выделение твердого вещества.

379. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH.

380. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $11,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

381. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $17,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

382. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $23,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

383. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета  $11,6 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$  и  $23,8 \pm 0,2$ .

384. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $11,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $23,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

385. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,6 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$  и  $23,8 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $7,6 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$  и  $23,7 \pm 0,2$ .

386. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $11,6 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$  и  $23,8 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $7,6 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$  и  $23,7 \pm 0,2$ .

387. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $11,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $23,8 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$  и  $24,4 \pm 0,2$ .

388. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся сигналами на рентгеновской порошковой

дифрактограмме при  $11,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $22,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $23,8 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

389. Форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH согласно варианту реализации 379, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 71**.

390. Форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH согласно любому из вариантов реализации 379-389, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы примерно на 9% от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

391. Форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH согласно любому из вариантов реализации 379-389, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 72**.

392. Форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH согласно любому из вариантов реализации 379-391, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при  $67^{\circ}\text{C}$  и  $105^{\circ}\text{C}$ .

393. Форма В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH согласно любому из вариантов реализации 379-391, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 73**.

394. Способ получения формы В сольвата свободной формы соединения **II** с EtOH, включающий:

медленное упаривание соединения **II** в EtOH при  $4^{\circ}\text{C}$ ; и  
выделение твердых веществ.

395. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA.

396. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $8,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

397. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

398. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

399. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $23,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

400. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета  $8,4 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $23,3 \pm 0,2$ .

401. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно варианту реализации

395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета  $8,4 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $23,3 \pm 0,2$ .

402. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $23,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

403. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $8,4 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $23,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $17,0 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $22,1 \pm 0,2$ .

404. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,4 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $23,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $17,0 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $22,1 \pm 0,2$ .

405. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при значениях два-тета  $8,4 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $23,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $17,0 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $22,1 \pm 0,2$ .

406. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $8,4 \pm 0,2$ ,  $11,7 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $23,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $17,0 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$  и  $22,1 \pm 0,2$ .

407. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся сигналами на рентгеновской порошковой дифрактограмме при  $8,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $22,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $23,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

408. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно варианту реализации 395, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 74**.

409. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно любому из вариантов реализации 395-408, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или три) сигналов, выбранных из  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm и  $49,5 \pm 0,2$  ppm.

410. Сольват свободной формы соединения II с IPA согласно любому из вариантов реализации 395-408, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два сигнала,

выбранных из  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm и  $49,5 \pm 0,2$  ppm.

411. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно любому из вариантов реализации 395-408, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm и  $49,5 \pm 0,2$  ppm.

412. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно любому из вариантов реализации 395-408, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более) сигналов, выбранных из  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $74,9 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,7 \pm 0,2$  ppm,  $49,5 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,0 \pm 0,2$  ppm,  $21,7 \pm 0,2$  ppm.

413. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно любому из вариантов реализации 395-408, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $147,5 \pm 0,2$  ppm,  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $74,9 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $61,7 \pm 0,2$  ppm,  $49,5 \pm 0,2$  ppm,  $48,9 \pm 0,2$  ppm,  $22,4 \pm 0,2$  ppm,  $22,0 \pm 0,2$  ppm,  $21,7 \pm 0,2$  ppm.

414. Сольват свободной формы соединения **II** с IPA согласно любому из вариантов реализации 395-408, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 75**.

415. Способ получения сольвата свободной формы соединения **II** с IPA, включающий:

получение взвеси формы А гемигидрата свободной формы соединения **II** в смеси 50/50 IPA/гептан (об./об.);

встряхивание в течение ночи в блоке-шейкере при  $20^\circ\text{C}$  и 1000 об./мин; и

выделение твердых веществ.

416. Сольват свободной формы соединения **II** с МЭК.

417. Сольват свободной формы соединения **II** с МЭК согласно варианту реализации 416, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть или более) сигналов, выбранных из  $8,2 \pm 0,2$  ppm,  $23,2 \pm 0,2$  ppm,  $30,0 \pm 0,2$  ppm,  $35,0 \pm 0,2$  ppm,  $35,7 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm и  $63,3 \pm 0,2$  ppm.

418. Сольват свободной формы соединения **II** с МЭК согласно варианту реализации 416, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $8,2 \pm 0,2$  ppm,  $23,2 \pm 0,2$  ppm,  $30,0 \pm 0,2$  ppm,  $35,0 \pm 0,2$  ppm,  $35,7 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm и  $63,3 \pm 0,2$  ppm.

419. Сольват свободной формы соединения **II** с МЭК согласно варианту реализации 416, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 76**.

420. Способ получения сольвата свободной формы соединения **II** с МЭК, включающий:

загрузку формы А гемигидрата свободной формы соединения **II** в реактор с рубашкой и добавление метилэтилкетона;

перемешивание при 300 об./мин в реакторе при  $45^\circ\text{C}$ ;

добавление формы А гемигидрата свободной формы соединения **II** в качестве затравки и выдерживание при  $45^\circ\text{C}$  в течение 30 минут;

охлаждение до 20°C в течение 1 часа; и  
выделение твердых веществ.

421. Сольват свободной формы соединения II с MeOH.

422. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $13,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

423. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

424. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $24,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

425. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 252, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

426a. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $26,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

426b. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ .

427. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ .

428. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ .

429. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $13,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $26,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

430. Сольват свободной формы соединения II с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более (например,

двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $12,0 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,2 \pm 0,2$ .

431. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,4 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,4 \pm 0,2$  и  $26,3 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $12,0 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,2 \pm 0,2$ .

432. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $13,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $26,3 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (б) сигналы при одном или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $12,0 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $24,1 \pm 0,2$  и  $24,2 \pm 0,2$ .

433. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $12,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $24,2 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $24,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

434. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно варианту реализации 421, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 77**.

435. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно любому из вариантов реализации 421-434, характеризующийся термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 0,87% от температуры окружающей среды до  $150^{\circ}\text{C}$ .

436. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно любому из вариантов реализации 421-434, характеризующийся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 79**.

437. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно любому из вариантов реализации 421-436, характеризующийся кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при  $79^{\circ}\text{C}$ ,  $112^{\circ}\text{C}$  и  $266^{\circ}\text{C}$ .

438. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно любому из вариантов реализации 421-436, характеризующийся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 80**.

439. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно любому из вариантов реализации 421-438, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять или шесть) сигналов, выбранных из  $133,6 \pm 0,2$  ppm,  $74,8 \pm 0,2$  ppm,  $67,7 \pm 0,2$  ppm,  $62,6 \pm 0,2$  ppm,  $49,8 \pm 0,2$  ppm и  $21,2 \pm 0,2$  ppm.

440. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно любому из вариантов реализации 421-438, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим

сигналы при  $133,6 \pm 0,2$  ppm,  $74,8 \pm 0,2$  ppm,  $67,7 \pm 0,2$  ppm,  $62,6 \pm 0,2$  ppm,  $49,8 \pm 0,2$  ppm и  $21,2 \pm 0,2$  ppm.

441. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно любому из вариантов реализации 421-438, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 78**.

442. Сольват свободной формы соединения **II** с MeOH согласно любому из вариантов реализации 421-441, имеющий элементарную ячейку монокристалла, характеризующуюся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $C2$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$22,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$7,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$114,5 \pm 0,1^\circ$
$11,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

443. Способ получения сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH, включающий:

смешение аморфной свободной формы соединения **II** с MeOH и последующее упаривание на роторном испарителе; и

выделение сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH.

444. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном.

445. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

446. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

447. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

448. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

449. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $26,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

450. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$  и  $18,4 \pm 0,2$ .



451. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $8,7 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$  и  $18,4 \pm 0,2$ .

452. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

453a. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $10,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,8 \pm 0,2$  и  $22,6 \pm 0,2$ .

453b. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $10,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,8 \pm 0,2$  и  $22,6 \pm 0,2$ .

454. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при трех или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $10,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,8 \pm 0,2$  и  $22,6 \pm 0,2$ .

455. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,8 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $22,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

456. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно варианту реализации 444, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 85**.

457. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно любому из вариантов реализации 444-456, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 0,9% от температуры окружающей среды до 200°C.

458. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно любому из вариантов реализации 444-456, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 87**.

459. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном согласно любому из вариантов реализации 444-458, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей

эндотермический пик примерно при 242°C.

460. Форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном согласно любому из вариантов реализации 444-458, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 88**.

461. Форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном согласно любому из вариантов реализации 444-460, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) сигналов, выбранных из  $142,3 \pm 0,2$  ppm,  $126,3 \pm 0,2$  ppm,  $73,0 \pm 0,2$  ppm,  $72,3 \pm 0,2$  ppm,  $64,8 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $38,2 \pm 0,2$  ppm.

462. Форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном согласно любому из вариантов реализации 444-460, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $142,3 \pm 0,2$  ppm,  $126,3 \pm 0,2$  ppm,  $73,0 \pm 0,2$  ppm,  $72,3 \pm 0,2$  ppm,  $64,8 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $38,2 \pm 0,2$  ppm.

463. Форма А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном согласно любому из вариантов реализации 444-460, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 86**.

464. Способ получения формы А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном, включающий:

смешение формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II со смесью ацетона и воды,

перемешивание при температуре окружающей среды в течение трех дней, и  
выделение твердых веществ.

465. Способ получения формы А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном, включающий:

добавление формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II в смесь ацетона и воды при комнатной температуре с получением суспензии;

перемешивание в течение ночи и фильтрование с получением прозрачного насыщенного раствора;

добавление равных количеств формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II и формы С фосфатной соли соединения II в насыщенный раствор;

перемешивание при температуре окружающей среды в течение 4 дней, и  
выделение твердых веществ.

466. Форма А фосфатной соли соединения II.

467. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $7,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

468. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $9,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

469. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466,

характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

470. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

471. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

472. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ .

473. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ .

474. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ .

475. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $7,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

476. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $8,9 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ .

477. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более (например, двух, трех, четырех или пяти) значениях два-тета, выбранных из  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $8,9 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ .

478. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $7,0 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$ ,  $14,1 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  и  $19,9 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при трех или более (например, двух, трех или четырех) значениях два-тета, выбранных из  $8,9 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $21,6 \pm 0,2$ .

479. Форма А фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 466,

характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $7,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $8,9 \pm 0,2$ ,  $9,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

480. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 466, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 89**.

481. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-480, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

482. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-480, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 92**.

483. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-482, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при  $228^{\circ}\text{C}$  и  $237^{\circ}\text{C}$ .

484. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-482, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 93**.

485. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-484, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm.

486. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-484, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm.

487. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-484, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm.

488. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-484, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm.

489. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-484, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $72,9 \pm 0,2$  ppm,  $64,4 \pm 0,2$  ppm и  $64,1 \pm 0,2$  ppm.

490. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-484, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm,  $49,4 \pm 0,2$  ppm и  $17,5 \pm 0,2$  ppm; и (b) сигналы при  $72,9 \pm 0,2$  ppm,  $64,4 \pm 0,2$  ppm и  $64,1 \pm 0,2$  ppm.

491. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-484, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $72,9 \pm 0,2$  ppm,  $72,1 \pm 0,2$  ppm,  $64,4 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm,  $62,0 \pm 0,2$  ppm и  $49,4 \pm 0,2$  ppm, и  $17,5 \pm 0,2$  ppm.

492. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-484, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 90**.

493. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-492, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CP/MAS ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $3,3 \pm 0,2$  ppm,  $2,2 \pm 0,2$  ppm и  $-0,4 \pm 0,2$  ppm.

494. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-492, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CP/MAS ЯМР, содержащим сигналы при  $3,3 \pm 0,2$  ppm,  $2,2 \pm 0,2$  ppm и  $-0,4 \pm 0,2$  ppm.

495. Форма А фосфатной соли соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 466-492, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CP/MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 91**.

496. Способ получения формы А фосфатной соли соединения **II**, включающий:  
добавление МЭК, а затем фосфорной кислоты к аморфной свободной форме соединения **II**;

перемешивание при температуре окружающей среды в течение 48 часов;  
фильтрация и промывку твердых веществ смесью 4:1 (об./об.) н-гептан/МЭК;  
сушку в вакуумной печи в течение 18 часов при  $60^\circ\text{C}$ ; и  
выделение твердых веществ.

497. Форма С фосфатной соли соединения **II**.

498. Форма С фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

499. Форма С фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

500. Форма С фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

501. Форма С фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,5 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm 0,2$  и  $15,0 \pm 0,2$ .

502. Форма С фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

503. Форма С фосфатной соли соединения **II** согласно варианту реализации 497,

характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$  и  $18,6 \pm 0,2$ .

504. Форма С фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$  и  $18,6 \pm 0,2$ .

505. Форма С фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $13,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $9,1 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$  и  $18,6 \pm 0,2$ .

506. Форма С фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,5 \pm 0,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,0 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

507. Форма С фосфатной соли соединения II согласно варианту реализации 497, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 94**.

508. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-507, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается уменьшение массы на 1,6% от температуры окружающей среды до  $150^{\circ}\text{C}$ .

509. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-507, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 96**.

510. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-509, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $244^{\circ}\text{C}$ .

511. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-509, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 97**.

512. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm.

513. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более

сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm.

514. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm.

515. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим четыре или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm.

516. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm.

517. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два, три, четыре или пять) сигналов, выбранных из  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $140,3 \pm 0,2$  ppm,  $139,6 \pm 0,2$  ppm,  $72,7 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm и  $47,7 \pm 0,2$  ppm.

518. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) два или более сигналов, выбранных из  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два, три, четыре или пять) сигналов, выбранных из  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $140,3 \pm 0,2$  ppm,  $139,6 \pm 0,2$  ppm,  $72,7 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm и  $47,7 \pm 0,2$  ppm.

519. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигналы при  $139,0 \pm 0,2$  ppm,  $127,8 \pm 0,2$  ppm,  $66,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,5 \pm 0,2$  ppm и  $16,8 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более (например, два, три, четыре или пять) сигналов, выбранных из  $143,0 \pm 0,2$  ppm,  $140,3 \pm 0,2$  ppm,  $139,6 \pm 0,2$  ppm,  $72,7 \pm 0,2$  ppm,  $64,1 \pm 0,2$  ppm и  $47,7 \pm 0,2$  ppm.

520. Форма С фосфатной соли соединения II согласно любому из вариантов реализации 497-511, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 95**.

521. Способ получения формы С фосфатной соли соединения II, включающий:  
получение взвеси формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II в 1-бутаноле при  $80^\circ\text{C}$ ; и  
центрифугирование взвеси с выделением твердых веществ.

522. Форма А малеата соединения I (соль или сокристалл).

523. Форма А малеата соединения I (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой,

содержащей сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

524. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигнал при  $20,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

525. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и  $28,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

526. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ .

527. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ .

528. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ .

529. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$ .

530. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $27,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,3 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $20,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

531. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 39**.

532. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 522-531, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы вплоть до разложения.

533. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 522-531, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 40**.

534. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 522-533, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $201^{\circ}\text{C}$ .



535. Форма А малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 522-531, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 41**.

536. Способ получения формы А малеата соединения **I** (соль или сокристалл), включающий:

растворение моногидрата соединения **I** в ацетонитриле;

добавление малеиновой кислоты с получением суспензии и перемешивание при температуре окружающей среды в течение 3 дней;

центрифугирование суспензии и сушку на воздухе полученного влажного осадка; и выделение твердых веществ.

537. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл).

538. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 537, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $4,9$  градуса два-тета.

539. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 537, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $26,0$  градуса два-тета.

540. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 537, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

541. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (б) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 0,2$ .

542. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 537, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (б) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 0,2$ .

543. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (б) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 0,2$ .

544. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 537, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (б) сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $13,8 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 0,2$ .

545. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 537, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $4,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,8 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $18,3 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $19,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $26,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

546. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 537, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 42**.

547. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 537-546, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы вплоть до разложения.

548. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 537-546, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 43**.

549. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 537-548, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $206^{\circ}\text{C}$ .

550. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 537-548, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 44**.

551. Способ получения формы В малеата соединения **I** (соль или сокристалл), включающий:

растворение моногидрата соединения **I** в этаноле;

добавление малеиновой кислоты и перемешивание при температуре окружающей среды в течение 3 дней;

быстрое выпаривание в течение 5 дней; и

выделение твердых веществ.

552. Форма А fumarата соединения **I** (соль или сокристалл).

553. Форма А fumarата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $21,5$  градуса два-тета.

554. Форма А fumarата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,4$  градуса два-тета.

555. Форма А fumarата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $16,9$  градуса два-тета.

556. Форма А fumarата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $20,7$  градуса два-тета.

557. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $21,5 \pm 0,2$ .

558. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $21,5 \pm 0,2$ .

559. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 522, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $21,5 \pm 0,2$ .

560. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при пяти или более значениях два-тета, выбранных из  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $21,5 \pm 0,2$ .

561. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $14,4 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $16,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $21,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

562. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $21,5 \pm 0,2$  градуса два-тета и/или сигнал при  $16,9 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (б) сигналы при одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более значениях два-тета, выбранных из  $9,5 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $19,7 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,2 \pm 0,2$ ,  $25,7 \pm 0,2$ ,  $28,3 \pm 0,2$  и  $29,4 \pm 0,2$ .

563. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно варианту реализации 552, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 45**.

564. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-563, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $100^{\circ}\text{C}$ .

565. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-563, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 48**.

566. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-565, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей два

эндотермических пика примерно при 137°C и 165°C.

567. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-565, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 49**.

568. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-567, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm.

569. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-567, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm.

570. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-567, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm.

571. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-567, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm.

572. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-567, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более (например, два или более, три или более, четыре или более и т.д.) сигналов, выбранных из  $172,4 \pm 0,2$  ppm,  $171,4 \pm 0,2$  ppm,  $148,4 \pm 0,2$  ppm,  $143,8 \pm 0,2$  ppm,  $142,1 \pm 0,2$  ppm,  $135,5 \pm 0,2$  ppm,  $130,7 \pm 0,2$  ppm,  $128,1 \pm 0,2$  ppm,  $127,3 \pm 0,2$  ppm,  $124,3 \pm 0,2$  ppm,  $121,5 \pm 0,2$  ppm,  $72,9 \pm 0,2$  ppm,  $65,7 \pm 0,2$  ppm,  $61,8 \pm 0,2$  ppm,  $50,8 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm,  $47,3 \pm 0,2$  ppm,  $42,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,3 \pm 0,2$  ppm,  $34,6 \pm 0,2$  ppm и  $17,2 \pm 0,2$  ppm.

573. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-567, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 46**.

574. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-573, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим один сигнал при  $-55,8 \pm 0,2$  ppm.

575. Форма А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл) согласно любому из вариантов реализации 552-573, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 47**.

576. Способ получения формы А фумарата соединения **I** (соль или сокристалл), включающий:

добавление стакана, содержащего керамические гранулы, и воды, в высокопроизводительную шаровую мельницу, содержащую моногидрат соединения **I** и фумаровую кислоту при отношении 3:4;

проведение трех рабочих циклов шаровой мельницы по 60 секунд с 10-секундными паузами между циклами;

размещение в вакуумной печи при  $45^{\circ}\text{C}$  в течение ночи; и  
выделение твердых веществ.

577. Форма В свободной формы соединения I.

578. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $21,6$  градуса два-тета.

579. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,9$  градуса два-тета.

580. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $19,1$  градуса два-тета.

581. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,7$  градуса два-тета.

582. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,2$  градуса два-тета.

583. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $24,6$  градуса два-тета.

584. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ .

585. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ .

586. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ .

587. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при пяти или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ .

588. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577,

характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $11,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $19,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $24,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

589. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,1 \pm 0,2$ ,  $20,6 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$  и  $18,9 \pm 0,2$ .

590. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при  $13,1 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $20,6 \pm 0,2$  градуса два-тета.

591. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при  $13,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

592. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при  $13,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $15,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

593. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при  $13,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $20,6 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $15,8 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $18,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

594. Форма В свободной формы соединения I согласно варианту реализации 577, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 50**.

595. Форма В свободной формы соединения I согласно любому из вариантов реализации 577-594, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $180^{\circ}\text{C}$ .

596. Форма В свободной формы соединения I согласно любому из вариантов реализации 577-594, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 53**.

597. Форма В свободной формы соединения I согласно любому из вариантов реализации 577-596, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей широкий

эндотермический пик примерно при 132°C.

598. Форма В свободной формы соединения **II** согласно любому из вариантов реализации 577-596, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 54**.

599. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-598, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $152,2 \pm 0,2$  ppm,  $148,1 \pm 0,2$  ppm и  $140,0 \pm 0,2$  ppm.

600. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-598, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $73,7 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $23,5 \pm 0,2$  ppm.

601. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-598, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $152,2 \pm 0,2$  ppm,  $148,1 \pm 0,2$  ppm и  $140,0 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $73,7 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $23,5 \pm 0,2$  ppm.

602. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-598, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $152,2 \pm 0,2$  ppm,  $148,1 \pm 0,2$  ppm и  $140,0 \pm 0,2$  ppm.

603. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-598, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $73,7 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $23,5 \pm 0,2$  ppm.

604. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-598, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $152,2 \pm 0,2$  ppm,  $148,1 \pm 0,2$  ppm,  $140,0 \pm 0,2$  ppm,  $73,7 \pm 0,2$  ppm,  $47,9 \pm 0,2$  ppm и  $23,5 \pm 0,2$  ppm.

605. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-598, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 51**.

606. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-605, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим один сигнал при  $-54,8 \pm 0,2$  ppm.

607. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-605, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 52**.

608. Форма В свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 577-605, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$8,1 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$11,8 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$

$18,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$ 
 $90^\circ$ 

609. Форма В свободной формы соединения I согласно любому из вариантов реализации 577-605, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

 $8,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$ 
 $90^\circ$ 
 $11,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$ 
 $90^\circ$ 
 $19,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ 
 $90^\circ$ 

610. Способ получения формы В свободной формы соединения I, включающий: нагревание моногидрата соединения I до  $120^\circ\text{C}$  в течение двух часов; охлаждение печи с аморфным материалом до  $90^\circ\text{C}$  и выдерживание при  $90^\circ\text{C}$  в течение 5 дней; и

выделение твердой формы В свободной формы соединения I.

611. Форма С свободной формы соединения I.

612. Форма С свободной формы соединения I согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,1$  градуса два-тета.

613. Форма С свободной формы соединения I согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $25,7$  градуса два-тета.

614. Форма С свободной формы соединения I согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $14,7$  градуса два-тета.

615. Форма С свободной формы соединения I согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $11,7$  градуса два-тета.

616a. Форма С свободной формы соединения I согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $21,09$  градуса два-тета.

616b. Форма С свободной формы соединения I согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $25,9$  градуса два-тета.

617. Форма С свободной формы соединения I согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $25,7 \pm 0,2$ .

618. Форма С свободной формы соединения I согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $25,7$



$\pm 0,2$ .

619. Форма С свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $11,1 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $14,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $21,0 \pm 0,2$  и  $25,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

620. Форма С свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $25,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,5 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,6 \pm 0,2$  и  $25,9 \pm 0,2$ .

621. Форма С свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $25,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,5 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,6 \pm 0,2$  и  $25,9 \pm 0,2$ .

622. Форма С свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $25,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $9,5 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,6 \pm 0,2$  и  $25,9 \pm 0,2$ .

623. Форма С свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $25,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $9,5 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,6 \pm 0,2$  и  $25,9 \pm 0,2$ .

624. Форма С свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $11,1 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $25,7 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,5 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,6 \pm 0,2$  и  $25,9 \pm 0,2$ .

625. Форма С свободной формы соединения **I** согласно варианту реализации 611, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 55**.

626. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-625, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $190^{\circ}\text{C}$ .

627. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-625, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 58**.

628. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов

реализации 611-627, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при 134°C.

629. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-627, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 59**.

630. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-629, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $149,6 \pm 0,2$  ppm,  $149,2 \pm 0,2$  ppm и  $137,1 \pm 0,2$  ppm.

631. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-629, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $74,7 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm и  $24,6 \pm 0,2$  ppm.

632. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-629, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $149,6 \pm 0,2$  ppm,  $149,2 \pm 0,2$  ppm и  $137,1 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm и  $24,6 \pm 0,2$  ppm.

633. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-629, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $149,6 \pm 0,2$  ppm,  $149,2 \pm 0,2$  ppm и  $137,1 \pm 0,2$  ppm.

634. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-629, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm и  $24,6 \pm 0,2$  ppm.

635. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-629, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $149,6 \pm 0,2$  ppm,  $149,2 \pm 0,2$  ppm,  $137,1 \pm 0,2$  ppm,  $74,5 \pm 0,2$  ppm,  $62,4 \pm 0,2$  ppm,  $48,3 \pm 0,2$  ppm и  $24,6 \pm 0,2$  ppm.

636. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-629, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 56**.

637. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-636, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим один сигнал при  $-54,0 \pm 0,2$  ppm.

638. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-636, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 57**.

639. Форма С свободной формы соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 611-638, характеризующаяся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$10,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$12,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$13,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

640. Способ получения формы С свободной формы соединения I, включающий:

получение затравки формы С свободной формы соединения I путем термической обработки физической смеси моногидрата соединения I и формы С свободной формы соединения II в кювете для ТГА;

термическую обработку в условиях ТГА при нагреве со скоростью  $10^\circ\text{C}$  в минуту до  $120^\circ\text{C}$ , выдерживание в изотермическом режиме при  $120^\circ\text{C}$  в течение 60 минут, а затем охлаждение со скоростью  $2^\circ\text{C}$  в минуту до  $25^\circ\text{C}$ ;

добавление затравки, полученной путем указанной термической обработки, во взвесь моногидрата соединения I в гептане и выдерживание при  $50^\circ\text{C}$  в течение 7 дней; и выделение твердой формы С свободной формы соединения I.

641. Форма В фосфатной соли соединения I.

642. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $9,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

643. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета.

644. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $17,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

645. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$  и  $17,3 \pm 0,2$ .

646. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,7 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $13,9 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $17,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

647. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$  и  $17,3 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $6,9 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .

648. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$  и  $17,3 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $6,9 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .

649. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$  и  $17,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $6,9 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .

650. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $9,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$  и  $17,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $6,9 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .

651a. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $9,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$  и  $17,3 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $6,9 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .

651b. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при значениях два-тета  $9,7 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $17,3 \pm 0,2$ ,  $6,9 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$  и  $22,8 \pm 0,2$ .

652. Форма В фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 641, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 98**.

653. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-652, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $210^{\circ}\text{C}$ .

654. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-652, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 99**.

655. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-654, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при  $218^{\circ}\text{C}$  и примерно при  $235^{\circ}\text{C}$ .

656. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-654, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 100**.

657. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигнал при  $48,2 \pm 0,2$  ppm или  $37,4 \pm 0,2$  ppm.

658. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $48,2 \pm 0,2$  ppm и  $37,4 \pm 0,2$  ppm.

659. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигнал при  $48,2 \pm 0,2$  ppm или  $37,4 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $128,0 \pm 0,2$  ppm,  $74,2 \pm 0,2$  ppm и  $66,2 \pm 0,2$  ppm.

660. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигналы при  $48,2 \pm 0,2$  ppm и  $37,4 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $128,0 \pm 0,2$  ppm,  $74,2 \pm 0,2$  ppm и  $66,2 \pm 0,2$  ppm.

661. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигналы при  $48,2 \pm 0,2$  ppm и  $37,4 \pm 0,2$  ppm; и (b) два или более сигналов, выбранных из  $128,0 \pm 0,2$  ppm,  $74,2 \pm 0,2$  ppm и  $66,2 \pm 0,2$  ppm.

662. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $48,2 \pm 0,2$  ppm,  $37,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,0 \pm 0,2$  ppm,  $74,2 \pm 0,2$  ppm и  $66,2 \pm 0,2$  ppm.

663. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 101**.

664. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим один сигнал при  $-55,2 \pm 0,2$  ppm.

665. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 102**.

666. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, содержащим сигнал при  $6,1 \pm 0,2$  ppm или  $4,5 \pm 0,2$  ppm.

667. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, содержащим сигналы при  $6,1 \pm 0,2$  ppm и  $4,5 \pm 0,2$  ppm.

668. Форма В фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 641-656, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 103**.

669. Способ получения формы В фосфатной соли соединения I, включающий: добавление 1-пентанола к форме А гидрата фосфатной соли соединения I; перемешивание при температуре окружающей среды в течение 2 недель; центрифугирование и сушку в вакууме при  $40^\circ\text{C}$  в течение 7 дней; и выделение твердой формы В фосфатной соли соединения I.

670. Форма С фосфатной соли соединения I.

671. Форма С фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 670, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $5,8 \pm 0,2$  градуса два-тета.

672. Форма С фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 670, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $5,8 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $8,2 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$  и  $14,5 \pm 0,2$ .

673. Форма С фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 670, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигнал при  $5,8 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) два или более сигналов, выбранных из  $8,2 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$  и  $14,5 \pm 0,2$ .

674. Форма С фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 670, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $5,8 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $8,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $14,5 \pm 0,2$  градуса два-тета.

675. Форма С фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 670, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $5,9 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $8,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $14,5 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $12,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $11,6 \pm 0,2$  и  $25,0 \pm 0,2$ .

676. Форма С фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 670, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $5,8 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $8,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $14,5 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $12,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $11,6 \pm 0,2$  и  $25,0 \pm 0,2$ .

677. Форма С фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 670, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при  $5,8 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $8,2 \pm 0,2$  градуса два-тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $14,5 \pm 0,2$  градуса два-тета; и (b) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $12,4 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $11,6 \pm 0,2$  и  $25,0 \pm 0,2$ .

679. Форма С фосфатной соли соединения I согласно варианту реализации 670, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 104**.

680. Форма С фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 670-679, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

681. Форма С фосфатной соли соединения I согласно любому из вариантов реализации 670-680, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 105**.

682. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-681, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермические пики примерно при 113°C и примерно при 184°C.

683. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-682, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 106**.

684. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $39,7 \pm 0,2$  ppm,  $46,8 \pm 0,2$  ppm и  $72,3 \pm 0,2$  ppm.

685. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $39,7 \pm 0,2$  ppm,  $46,8 \pm 0,2$  ppm и  $72,3 \pm 0,2$  ppm.

686. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $39,7 \pm 0,2$  ppm,  $46,8 \pm 0,2$  ppm и  $72,3 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $67,3 \pm 0,2$  ppm,  $74,6 \pm 0,2$  ppm,  $137,1 \pm 0,2$  ppm и  $143,2 \pm 0,2$  ppm.

687. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $39,7 \pm 0,2$  ppm,  $46,8 \pm 0,2$  ppm и  $72,3 \pm 0,2$  ppm; и (b) два или более сигналов, выбранных из  $67,3 \pm 0,2$  ppm,  $74,6 \pm 0,2$  ppm,  $137,1 \pm 0,2$  ppm и  $143,2 \pm 0,2$  ppm.

688. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) один или более сигналов, выбранных из  $39,7 \pm 0,2$  ppm,  $46,8 \pm 0,2$  ppm и  $72,3 \pm 0,2$  ppm; и (b) три или более сигналов, выбранных из  $67,3 \pm 0,2$  ppm,  $74,6 \pm 0,2$  ppm,  $137,1 \pm 0,2$  ppm и  $143,2 \pm 0,2$  ppm.

689. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим (а) сигналы при  $39,7 \pm 0,2$  ppm,  $46,8 \pm 0,2$  ppm и  $72,3 \pm 0,2$  ppm; и (b) один или более сигналов, выбранных из  $67,3 \pm 0,2$  ppm,  $74,6 \pm 0,2$  ppm,  $137,1 \pm 0,2$  ppm и  $143,2 \pm 0,2$  ppm.

690. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 107**.

691. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-56,6 \pm 0,2$  ppm,  $-57,6 \pm 0,2$  ppm,  $-58,3 \pm 0,2$  ppm и  $-59,0 \pm 0,2$  ppm.

692. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим сигналы при  $-56,6 \pm 0,2$  ppm,  $-57,6 \pm 0,2$  ppm,  $-58,3 \pm 0,2$  ppm и  $-59,0 \pm 0,2$  ppm.

693. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 108**.

694. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $5,3 \pm 0,2$  ppm,  $4,3 \pm 0,2$  ppm,  $3,2 \pm 0,2$  ppm,  $2,3 \pm 0,2$  ppm,  $1,5 \pm 0,2$  ppm и  $0,6 \pm 0,2$  ppm.

695. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, содержащим сигналы при  $5,3 \pm 0,2$  ppm,  $4,3 \pm 0,2$  ppm,  $3,2 \pm 0,2$  ppm,  $2,3 \pm 0,2$  ppm,  $1,5 \pm 0,2$  ppm и  $0,6 \pm 0,2$  ppm.

696. Форма С фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 670-683, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 109**.

697. Способ получения формы С фосфатной соли соединения **I**, включающий:  
добавление 1,4-диоксана к форме А гидрата фосфатной соли соединения **I**;  
перемешивание при температуре окружающей среды в течение 2 недель;  
центрифугирование и сушку в вакууме при  $40^\circ\text{C}$  в течение 7 дней; и  
выделение твердой формы С фосфатной соли соединения **I**.

700. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I**.

701. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $13,3$  градуса два-тета.

702. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при  $27,1$  градуса два-тета.

703. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $13,3 \pm 0,2$  градуса два-тета и  $27,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

704. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,3 \pm 0,2$  и  $27,1 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $7,3 \pm 0,2$ ,  $10,6 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$ .

705. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,3 \pm 0,2$



и  $27,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при двух или более значениях два-тета, выбранных из  $7,3 \pm 0,2$ ,  $10,6 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$ .

706. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (a) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,3 \pm 0,2$  и  $27,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при трех или более значениях два-тета, выбранных из  $7,3 \pm 0,2$ ,  $10,6 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$ .

707. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (a) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $13,3 \pm 0,2$  и  $27,1 \pm 0,2$ ; и (b) сигналы при четырех или более значениях два-тета, выбранных из  $7,3 \pm 0,2$ ,  $10,6 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  и  $21,9 \pm 0,2$ .

708. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при значениях два-тета  $7,3 \pm 0,2$ ,  $10,6 \pm 0,2$ ,  $13,3 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$  и  $27,1 \pm 0,2$ .

709. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно варианту реализации 700, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 110**.

710. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-709, характеризующаяся термограммой ТГА, на которой наблюдается минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до  $200^{\circ}\text{C}$ .

711. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-709, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 111**.

712. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-711, характеризующаяся кривой ДСК, содержащей эндотермический пик примерно при  $237^{\circ}\text{C}$ .

713. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-711, характеризующаяся кривой ДСК, по существу схожей с изображенной на **ФИГ. 112**.

714. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-713, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $45,4 \pm 0,2$  ppm,  $64,2 \pm 0,2$  ppm,  $126,8 \pm 0,2$  ppm и  $127,6 \pm 0,2$  ppm.

715. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-713, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $45,4 \pm 0,2$  ppm,  $64,2 \pm 0,2$  ppm,  $126,8 \pm 0,2$  ppm и  $127,6 \pm 0,2$  ppm.

716. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-713, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $45,4 \pm 0,2$  ppm,  $64,2 \pm 0,2$  ppm,  $126,8 \pm 0,2$  ppm и  $127,6 \pm 0,2$  ppm.

717. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-713, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим четыре или более сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $45,4 \pm 0,2$  ppm,  $64,2 \pm 0,2$  ppm,  $126,8 \pm 0,2$  ppm и  $127,6 \pm 0,2$  ppm.

718. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-713, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим сигналы при  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $45,4 \pm 0,2$  ppm,  $64,2 \pm 0,2$  ppm,  $126,8 \pm 0,2$  ppm и  $127,6 \pm 0,2$  ppm.

719. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-714, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 113**.

720. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-715, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-54,2 \pm 0,2$  и  $-57,0 \pm 0,2$  ppm.

721. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-715, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, содержащим сигналы при  $-54,2 \pm 0,2$  и  $-57,0 \pm 0,2$  ppm.

722. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-715, характеризующаяся спектром  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 114**.

723. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-718, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $6,4 \pm 0,2$  ppm,  $5,0 \pm 0,2$  ppm,  $4,0 \pm 0,2$  ppm и  $3,5 \pm 0,2$  ppm.

724. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-718, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, содержащим сигналы при  $6,4 \pm 0,2$  ppm,  $5,0 \pm 0,2$  ppm,  $4,0 \pm 0,2$  ppm и  $3,5 \pm 0,2$  ppm.

725. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** согласно любому из вариантов реализации 700-718, характеризующаяся спектром  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР, по существу схожим с изображенным на **ФИГ. 115**.

726. Способ получения смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I**, включающий:

добавление 2-Ме-ТГФ к моногидрату свободной формы соединения **I**;

перемешивание раствора при нагревании от температуры окружающей среды до  $30^\circ\text{C}$ ;

добавление раствора фосфорной кислоты и 2-Ме-ТГФ в течение 2 часов;

охлаждение взвеси до температуры окружающей среды в течение 2 часов;  
 вакуумную сушку при температуре окружающей среды в течение ночи;  
 промывание влажного осадка 2-Ме-ТГФ в атмосфере азота при 50°C; и  
 выделение твердой смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения I.

### 3. ПРИМЕРЫ

[00801] Для более полного понимания изобретения, описанного в настоящем документе, представлены следующие примеры. Следует понимать, что указанные примеры предназначены исключительно для иллюстративных задач и их не следует толковать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

[00802] Способы получения наряду со структурой и физико-химическими данными соединения I и соединения II описаны в международной заявке PCT/US2021/047754, поданной 26 августа, 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00803] Соединения согласно изобретению могут быть получены согласно стандартным химическим методикам или согласно описанию настоящего документа. На всех следующих схемах синтеза и в описании получения соединений используют следующие сокращения.

#### 4. Сокращения

ACN или MeCN=ацетонитрил

AcOH=уксусная кислота

AIBN=азобисизобутиронитрил

ARP=планшет, готовый для исследования

BBPPY=4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил

CBzCl=бензилхлорформиат

CDI=карбонилдиимидазол

CDMT=2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин

KMOP=комплементарный металлооксидный полупроводник

CPAD=пиксельная матрица с накоплением заряда

CPMAS=кросс-поляризация и вращение под магическим углом

ЦПМЭ=циклопентилметилловый эфир

DCC=N, N'-дициклогексилкарбодиимид

ДХМ=дихлорметан

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

DMAP=диметиламинопиридин

DMAA или DMAc=диметилацетамид

DMЭ=диметоксиэтан

DMEM=среда Игла в модификации Дульбекко

DMФА=диметилформамид

DMCO=диметилсульфоксид

DRPA=дифенилфосфорилазид

- ДСК=дифференциальная сканирующая калориметрия  
 EDCL=гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида  
 э.о.=энантиомерное отношение  
 EtOAc=этилацетат  
 EtOH=этанол  
 ЭБС=эмбриональная бычья сыворотка  
 FLU=единицы флуоресценции  
 ГХ=газовая хроматография  
 HATU=[диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-  
 диметиламмония (гексафторфосфатный анион)  
 HBSS=сбалансированный солевой раствор Хэнкса  
 HCl=хлороводородная кислота  
 HDMS=гексафторфосфат *N*-[(5-хлор-3-оксидо-1*H*-бензотриазол-1-ил)-4-  
 морфолинилметилен]-*N*-метилметанаминия  
 HEPES=4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфо кислота  
 HOBt=гидроксibenзотриазол  
 ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография  
 IPA=изопропиловый спирт  
 iPrOAc=изопропилацетат  
 KMOS=многообъектная спектрография в К-диапазоне  
 ЖХМС=жидкостная хроматография - масс-спектрометрия  
 LDA=диизопропиламид лития  
 LED=светодиод  
 MAS=вращение под магическим углом  
 МЭК=метилэтилкетон  
 MeOH=метанол  
 MFSDA=метилфторсульфонилдифторацетат  
 MsOH=метансульфо кислота  
 МТБЭ=метил-*трет*-бутиловый эфир  
 NaCl=хлорид натрия  
 NaHCO<sub>3</sub>=бикарбонат натрия  
 NaOH=гидроксид натрия  
 NIS=N-йодсукцинимид  
 NMM=N-метилморфолин  
 NMP=N-метилпирролидин  
 ЯЭО=ядерный эффект Оверхаузера  
 ФБР=фосфатный буферный раствор  
 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)  
 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>=дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II)  
 ПП=полипропилен

ПТСК=моногидрат *n*-толуолсульфокислоты

PVDF=поливинилиденфторид

кЯМР=количественный ядерный магнитный резонанс

отн.вл.=относительная влажность

об./мин=обороты в минуту

SCXRD=рентгеновская дифракция на монокристалле

СФХ=сверхкритическая флюидная хроматография

тТЯМР=твёрдотельный ядерный магнитный резонанс

ТЗР=2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид

ТВАВ=бромид тетрабутиламмония

ТВАФ=фторид тетра-*n*-бутиламмония

ТЭА=триэтиламин

Tet=тетрациклин

ТФУК=трифторуксусная кислота

ТФУКА=ангидрид трифторуксусной кислоты

ТГА=термогравиметрический анализ

ТГФ=тетрагидрофуран

ТНР=тетрагидропиран

ТСХ=тонкослойная хроматография

TMSS=трис(триметилсилил)силан

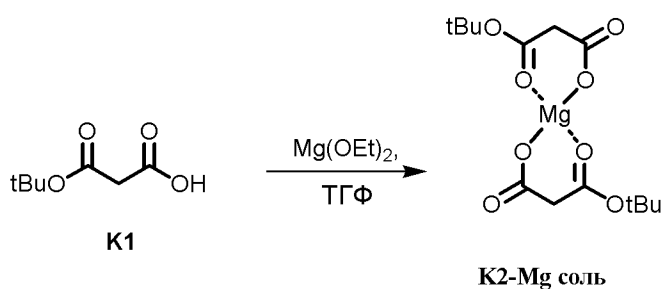
(R, R)-TsDPEN=(R, R)-*N*-(*p*-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамин

XRPD=рентгеновская порошковая дифракция

### Пример 1: Синтез соединения I

5. 1. Получение синтетических предшественников соединения I

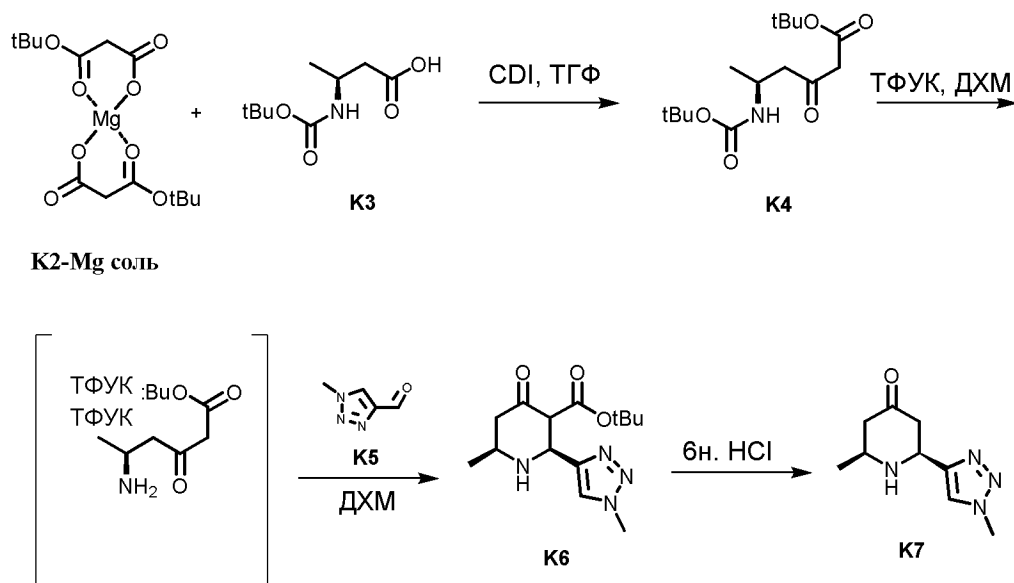
#### *Получение K2*



[00804] Помещали ТГФ (3720 мл, 6,2 об.) в 5 л стеклянную колбу, затем добавляли **K1** (600 г, 3,47 моль, 576,92 мл, чистота 92,6% согласно кЯМР, 1 экв.) при 20°C. Охлаждали смесь до 0°C и в реактор помещали Mg(OEt)<sub>2</sub> (198,46 г, 1,73 моль, 0,5 экв.). Перемешивали полученную смесь при 0-5°C в течение 10 минут, затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 18 часов с получением белой молочной суспензии. Перегоняли мутный раствор при 40°C при пониженном давлении для удаления ТГФ (3,1 л). Добавляли *n*-гексан (3,1 л) и перемешивали смесь в течение 2 часов с получением густой взвеси. Фильтровали взвесь и промывали осадок на фильтре *n*-гексаном (1×300 мл). Сушили твердое вещество в

вакууме при 40°C в течение 16 часов с получением 533,6 г **К2-Mg соли** (выход 89,8%). Помимо Mg-соли могут быть получены и другие соли К2, такие как, например, Na, K и Ca, которые можно использовать на последующих стадиях, например, при получении К7.

### Получение К7



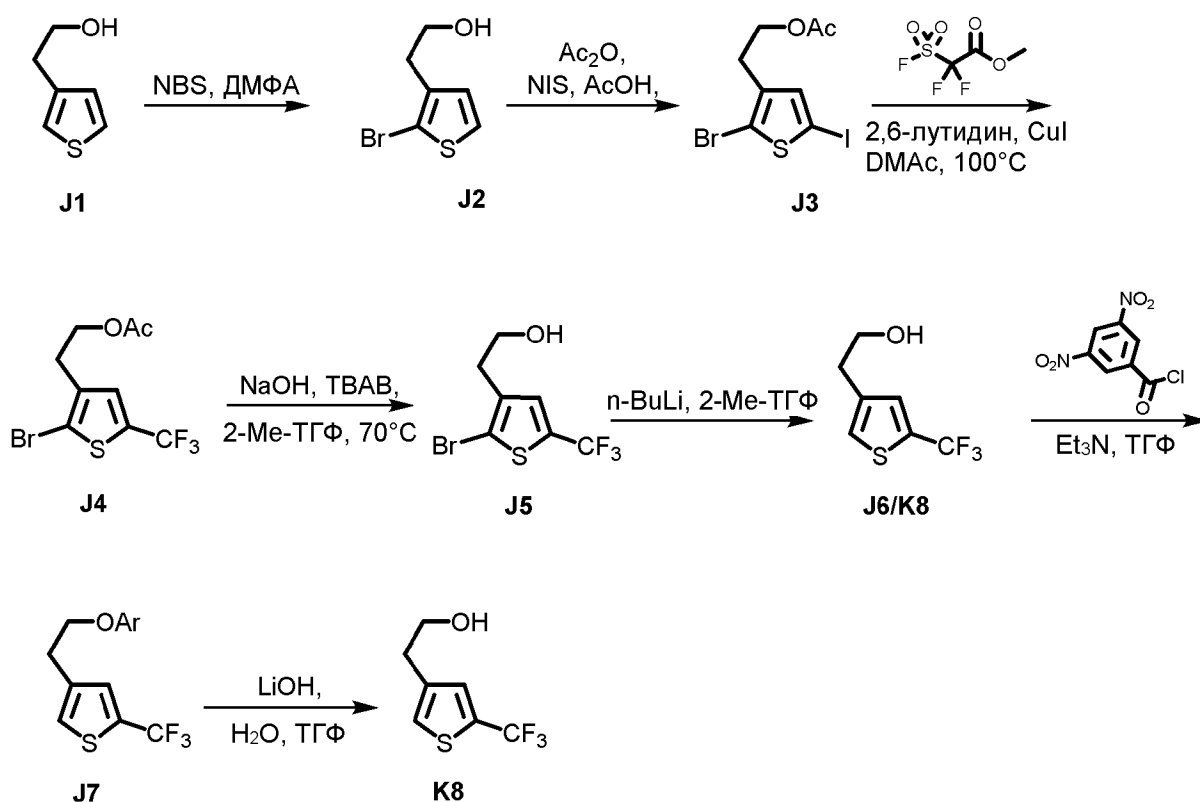
[00805] **Стадия 1.** Растворяли **К3** (600 г, 2,85 моль, 1 экв., чистота 96,5% согласно кЯМР) в безводном ТГФ (3660 мл) в 5000 мл стеклянной колбе. В колбу помещали 5 порций CDI (508,15 г, 3,13 моль, 1,1 экв.) за 15 минут с получением раствора. Необязательно, данную стадию можно проводить с другими реагентами пептидного сочетания, такими как комбинации карбодиимида (например, EDCI или DCC) и соответствующего активатора (например, HOBT или DMAP); реагентов на основе фосфония и урония; тионилхлорида; и хлорангидрида шавелевой кислоты. Перемешивали полученную реакционную смесь при 18°C в течение 2,5 часа. В реактор помещали 5 порций **К2-Mg соли** (755,77 г, 2,02 моль, чистота 91,7%, 0,71 экв.) в течение 8 минут. Перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов при 18°C. Разбавляли реакционную смесь метил-трет-бутиловым эфиром (1,8 л, 3 об.) и обрабатывали 2 н. HCl (7,1 л), доводя pH до 2,0-3,0. Отделяли органический слой. Объединяли органические слои и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (3,3 л). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и упаривали фильтрат при 40°C при пониженном давлении с получением 862,3 г **К4** (выход 96,9%).

[00806] **Стадии 2 и 3.** Охлаждали раствор **К4** (570,0 г, 1,83 моль, чистота 96,7% согласно кЯМР, 1 экв.) в дихлорметане (2850 мл, 5 об.) до 5°C. При 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (859,15 г, 7,54 моль, 557,89 мл, 4,12 экв.) в течение 80 минут. В качестве альтернативы, указанную стадию можно проводить с использованием других органических кислот, таких как сульфокислоты (такие как, например, метансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота), фосфоновые кислоты и карбоновые кислоты, или минеральных кислот, таких как HCl или H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Перемешивали полученный раствор при 5°C в течение 1 часа, затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 18

часов. За один раз добавляли **К5** (180,76 г, 1,59 моль, чистота 97,8%, 0,87 экв.) в виде твердого вещества и перемешивали полученный раствор в течение 18 часов при 20°C. Разбавляли реакционную смесь насыщенным соевым раствором (1,14 л, 2 об.), охлаждали до 5-10°C, а затем доводили рН до 10 при помощи 6 н. гидроксида натрия (950 мл). Отделяли органический слой и сушили над сульфатом натрия (400 г). Перегоняли полученный раствор при 30°C при пониженном давлении для удаления ДХМ (1 л). Добавляли МТБЭ (1,14 л) и выпаривали смесь досуха при пониженном давлении с получением 533,5 г беловатого твердого вещества. Разбавляли остаток метил-трет-бутиловым эфиром (3,2 л, 6 об.) и перемешивали при 10-20°C в течение 24 часов. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре свежим метил-трет-бутиловым эфиром (453 мл, 0,85 об.) и сушили в вакууме при 45°C в течение 1 часа с получением 290,4 г **К6** (выход 62,0%).

[00807] **Стадия 4.** В водный раствор HCl (6 М, 1,52 л, 8,83 экв.) добавляли девять порций **К6** (303 г, 1,03 моль, 1 экв.) при 30-35°C в 3000 мл трехгорлой круглодонной колбе. Перемешивали смесь при 35°C в течение 1 часа. Получали светло-желтый раствор. Анализы ТСХ и ЖХМС показывали, что **К6** полностью вступал во взаимодействие. Анализ ВЭЖХ показывал наличие примерно 0,03% оставшегося **К6**. После завершения взаимодействия охлаждали смесь до 5°C и добавляли 3 г твердого  $K_3PO_4$ . По частям добавляли 1,11 г 45% раствора КОН со скоростью, позволявшей поддерживать температуру ниже 30°C. Добавляли 156 г 45% КОН, после чего рН составлял 11-12. Экстрагировали смесь ДХМ (6×900 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия (300 г) и концентрировали при 25°C в вакууме до получения плотной взвеси продукта. Добавляли н-гептан (200 мл) и дополнительно концентрировали смесь при 25°C для удаления растворителей (200 мл). Фильтровали полученный раствор и промывали осадок на фильтре н-гептаном (200 мл). Сушили твердое вещество в вакууме в течение 10 часов при 40°C с получением 186 г **К7** (выход 92,9%).

## Получение К8



[00808] **Стадия 1 (J2):** Растворяли **J1** (85,0 кг, 663,1 моль, 1,0 экв.) в ДМФА (162,3 кг) в 1000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота, а затем охлаждали до  $-10-0^\circ\text{C}$ . Растворяли *N*-бромсукцинимид (NBS) (122,7 кг, 689,6 моль, 1,04 экв.) в ДМФА (241,0 кг) в отдельном 500 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота. Необязательно, на указанной стадии можно использовать и другие бромлирующие агенты, такие как, например, бром, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин и прочие. В 1000 л реактор медленно добавляли раствор NBS в течение 5 часов, поддерживая температуру  $-10-0^\circ\text{C}$ . После завершения добавления выдерживали реакционную смесь при  $-10-0^\circ\text{C}$  в течение 1-2 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaCl (480 кг), затем EtOAc (460,7 кг) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой EtOAc (230,4 кг). Объединяли органические слои и промывали 0,5 н. HCl (420,0 кг). После разделения добавляли насыщенный раствор NaCl (300 кг) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Разделяли фазы и концентрировали органический слой при  $40-50^\circ\text{C}$  с получением **J2** (147,95 кг, чистота 92,3%, 75% согласно КЯМР, выход 80,78%) в виде коричневой жидкости.

[00809] **Стадия 2 (J3):** Обрабатывали **J2** (147,95 кг, КЯМР 75%, 535,8 моль, 1,0 экв.) AcOH (349,65 кг) и Ac<sub>2</sub>O (82,05 кг, 803,7 моль, 1,5 экв.) в 1000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота. Вместо Ac<sub>2</sub>O можно использовать подходящий ацетилирующий реагент, такой как ацетилхлорид. Нагревали смесь до  $90-100^\circ\text{C}$  в течение 5-10 часов, пока согласно ГХ не оставалось менее 0,5% **J2**. Охлаждали смесь до  $35-40^\circ\text{C}$ , в



1000 л реактор добавляли *N*-йодсукцинимид (NIS) (138,6 кг, 616,2 моль, 1,15 экв.) и перемешивали смесь при 35-40°C в течение 6-10 часов. В качестве альтернативы, на указанной стадии можно использовать и другой йодирующий реагент, такой как, например, йод (I<sub>2</sub>), 1,3-диiod-5,5-диметилгидантоин и прочие. Когда оставалось менее 0,5% промежуточного соединения, охлаждали смесь до 20-30°C и переносили в 3000 л реактор. Добавляли смесь МТБЭ/гептан (250 кг/226,4 кг) и воду (333 кг). Перемешивали смесь в течение 30 минут, а затем разделяли. Экстрагировали водный слой смесью МТБЭ/гептан (250 кг/226,4 кг). Объединяли органические слои и добавляли 13% водный раствор NaHSO<sub>3</sub> (510,6 кг). После перемешивания смеси в течение 30 минут разделяли слои и промывали органический слой 1 М NaOH (461,8 кг) и водой (333 кг). Концентрировали органический слой при 40-60°C с получением **J3** (220,75 кг, чистота 92,3%, 85,57% кЯМР, выход 94%) в виде коричневой жидкости.

[00810] **Стадия 3 (J4):** Растворяли **J3** (111 кг, 85,57% согласно кЯМР, 252,2 моль, 1,0 экв.), йодид меди (CuI) (12,06 кг, 63,3 моль, 0,25 экв.) и 2,6-лутидин (6,78 кг, 63,3 моль, 0,25 экв.) в DMAc (356,25 кг) в 3000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота, а затем нагревали до 85-100°C. В 3000 л реактор добавляли метилфторсульфонилдифторацетат (MFSDA, 194,65 кг, 1013,2 моль, 4,0 экв.), поддерживая температуру 85-100°C. В качестве альтернативы, на указанной стадии можно использовать и другие подходящие трифторметилирующие реагенты. После выдерживания реакционной смеси при 90-95°C в течение 1-4 часов оставалось менее 5,0% **J3**, и охлаждали реакционную смесь до 5-15°C. В другой 3000 л реактор добавляли воду (1140 кг) и *n*-гептан (439,3 кг) и охлаждали смесь до 10-20°C. Гасили реакцию в указанном реакторе при 10-20°C и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. Фильтровали слои, а затем разделяли. Экстрагировали водную фазу *n*-гептаном (220 кг) и промывали объединенные органические слои 20% NaCl (570 кг), и сушили MgSO<sub>4</sub> (9,5 кг, 10% (масс./масс.)). Фильтровали смесь и концентрировали при 35-45°C с получением неочищенного **J4**. Повторяли указанную процедуру повторяли для трех дополнительных партий **J4** (109,8 кг, кЯМР 85,57%) + (110,2 кг, кЯМР 85,1%) + (108,15 кг, кЯМР 85,1%). Объединяли все четыре партии неочищенного **J4** и перегоняли с получением **J4** (246,5 кг, чистота 89,6%, 87% кЯМР, выход 67,7%) в виде желтой жидкости.

[00811] **Стадия 4 (J5):** Растворяли NaOH (61,63 кг, 1540,8 моль, 2,28 экв.) в воде (493 кг) в 3000 л реакторе при перемешивании. Добавляли **J4** (246,5 кг, 87% кЯМР, 676,2 моль, 1,0 экв.) и бромид тетрабутиламмония (ТВАВ, 12,33 кг, 38,25 моль, 0,057 экв.), затем 2-Ме-ТГФ (1059,95 кг). Необязательно, на указанной стадии можно использовать и гидроксиды металлов, такие как, например, KOH, CsOH и LiOH. Нагревали реакционную смесь до 65-75°C и выдерживали при указанной температуре в течение 1-4 часов, после чего согласно анализу ЖХМС оставалось менее 1,0% **J4**. Охлаждали реакционную смесь до 30°C и разделяли фазы. Дважды промывали органический слой водой (739,5 кг) и сушили над MgSO<sub>4</sub> (36,98 кг). Фильтровали смесь и концентрировали досуха при 40-50°C. Добавляли *n*-гептан (167,6 кг) и снова концентрировали смесь для удаления остаточной воды.

Повторяли указанную процедуру еще раз с получением **J5** (203,2 кг, 89,46% кЯМР, чистота 94,57%, выход 97,72%) в виде желтой жидкости.

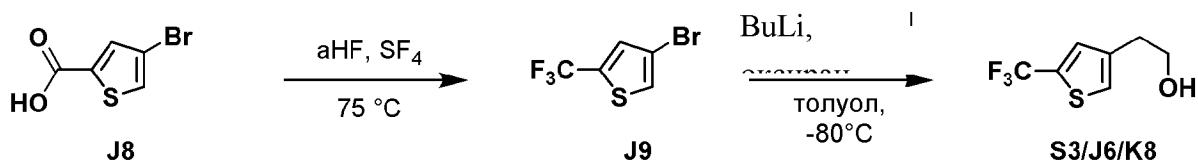
[00812] **Стадия 5 (J6/K8): Растворяли J5** (203,2 кг, 89,46% кЯМР, 660,8 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (817,2 кг) в 2000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота. Охлаждали раствор до температуры от -50 до -30°C и добавляли n-BuLi (377,5 кг, 1387,7 моль, 2,1 экв.), поддерживая температуру от -50 до -30°C. После выдерживания реакционной смеси при температуре от -50 до -30°C в течение 1-2 часов оставалось менее 1,0% **J5**. Гасили реакцию в смеси 20% водным NH<sub>4</sub>Cl (671,9 кг) при 15°C, перемешивали полученную смесь в течение 30 минут и разделяли. Экстрагировали водную фазу EtOAc (817 кг). Дважды промывали объединенные органические фазы 20% водным NH<sub>4</sub>Cl (671,9 кг), затем 20% водным NaCl (408,6 кг), после чего концентрировали досуха при 40-55°C. Добавляли ТГФ (100 кг) и концентрировали смесь для удаления остаточной воды. Повторяли указанную процедуру еще раз с получением **J6/K8** (147,8 кг, чистота 89,71%, 83,62% кЯМР, выход 95,41%) в виде желтой жидкости.

[00813] **Стадия 6 (J7): Растворяли J6/K8** (147,8 кг, 83,62% кЯМР, 627,0 моль, 1,0 экв.) и триэтиламин (95,2 кг, 940,5 моль, 1,5 экв.) в ТГФ (587,0 кг) в 3000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота. Охлаждали смесь до -10-0°C. Растворяли 3,5-динитробензоилхлорид (173,5 кг, 752,4 моль, 1,2 экв.) в ТГФ (587,0 кг) в отдельном 1000 л реакторе и переносили полученный раствор в 3000 л реактор при -10-5°C. После нагревания реакционной смеси до 10-20°C и перемешивания в течение 1,5-2 часов оставалось менее 1,0% **J6/K8**. В 3000 л реактор добавляли 8% водный NaHCO<sub>3</sub> (667,4 кг) и EtOAc (500 кг). Перемешивали смесь в течение 30 минут, а затем разделяли. Промывали органический слой 8% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (667,4 кг), затем 10% водным NaCl (680 кг), после чего концентрировали при 40-55°C. Добавляли n-гептан (168 кг) и концентрировали смесь при 40-55°C. Добавляли EtOAc (300 кг) и n-гептан (420 кг) и нагревали смесь до 65-75°C при перемешивании в течение 1-2 часов. Охлаждали взвесь до 15-25°C, перемешивали в течение 1-2 часов, а затем фильтровали. Обрабатывали твердое вещество комбинацией EtOAc (450 кг) и EtOH (352 кг) и нагревали полученную смесь до 65-75°C при перемешивании в течение 1-2 часов. Охлаждали смесь до 5-10°C, перемешивали в течение 1-2 часов и фильтровали. Промывали осадок на фильтре EtOH (50 кг) и сушили при 40-50°C с получением **J7** (206,4 кг, чистота 99,04%, выход 83,59%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[00814] **Стадия 7 (K8): Растворяли LiOH·H<sub>2</sub>O** (66,57 кг, 1586,5 моль, 3,0 экв.) в воде (619,2 кг) в 3000 л реакторе при перемешивании. Добавляли **J7** (206,4 кг, 528,8 моль, 1,0 экв.) и ТГФ (928,8 кг). Необязательно, на указанной стадии можно использовать и другие гидроксиды металлов, такие как, например, NaOH, KOH и CsOH. После перемешивания смеси при 30-40°C в течение 3 часов оставалось менее 1% **J7**. Разделяли слои и концентрировали слой в ТГФ при 40-55°C. Добавляли МТБЭ (1548 кг) и дважды промывали полученную смесь 8% водным NaHCO<sub>3</sub> (668,7 кг), а затем промывали 20% водным NaCl (743 кг). Сушили смесь над MgSO<sub>4</sub> (20,64 кг, 10% (масс./масс.)) в течение 1-2 часов и фильтровали. Концентрировали органическую фазу при 40-50°C. Добавляли n-гептан (138

кг) и концентрировали смесь для удаления остаточного МТБЭ. Повторяли указанную процедуру еще раз и концентрировали полученный раствор с получением **К8** (89,9 кг, 98,61% кЯМР, чистота 99,24%, выход 86,72%) в виде светло-желто-коричневой жидкости.

**Альтернативный пример получения S3/J6/K8**

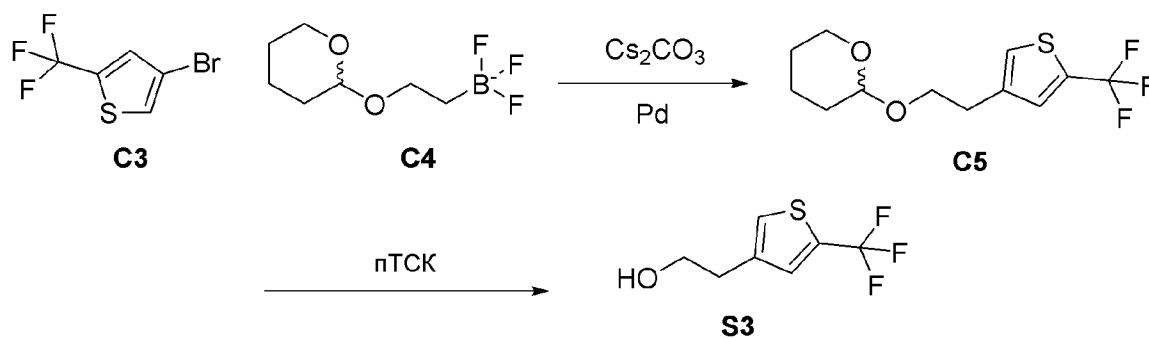


[00815] **Стадия 1 (J9):** помещали 4-бромтиофен-2-карбоновую кислоту (соединение **J8**, 250 г, 1,207 моль, 1,0 экв.) в 15 л автоклав и нагнетали давление в течение ночи. Охлаждали безводную фтороводородную кислоту (aHF, 250 мл, 1 об.) до  $-78^\circ\text{C}$  и помещали в сосуд в статическом вакууме в течение 25 минут при  $-32^\circ\text{C}$ . Помещали  $\text{SF}_4$  (391 г, 3,622 моль, 3,0 экв.) в атмосфере азота в течение 40 минут. Нагревали реакционную смесь до  $75^\circ\text{C}$  в течение 36 часов, после чего оставляли сосуд охлаждаться до комнатной температуры. Отгоняли летучие вещества через колонну с КОН и выливали содержимое сосуда в лед (500 г) в атмосфере азота и промывали реактор ДХМ (3 об.). Гасили реакцию в смеси при помощи 3 н. КОН (7,5 об.) до достижения pH 13. Разделяли слои и промывали водный слой ДХМ (2 об.). Перегоняли объединенные органические слои с получением неочищенного остатка. Очищали неочищенный материал путем фракционной перегонки с получением 170,1 г (61%, чистота согласно ВЭЖХ 99,4%) целевого соединения **J9**.

**Стадия 2 (S3/J6/K8):** Охлаждали раствор соединения **J9** (50 г, 0,216 моль, 1,0 экв.) в толуоле (600 мл, 12 об.) до  $-80^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексанах, 93,3 мл, 0,233 моль, 1,08 экв.) в течение 60 минут, поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже  $-78^\circ\text{C}$ . После завершения добавления перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при  $-80^\circ\text{C}$ . Нагнетали оксиран (37,6 г, 0,853 моль, 3,95 экв.) в реакционный сосуд в течение 45 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже  $-75^\circ\text{C}$ . Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут. По каплям добавляли  $\text{VF}_3\text{OEt}_3$  (39,9 г, 0,281 моль, 1,3 экв.) в течение 60 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже  $-75^\circ\text{C}$ . Перемешивали реакционную смесь в течение 90 минут при  $-80^\circ\text{C}$ . После подтверждения полной конверсии путем ВЭЖХ медленно гасили реакцию при помощи 2 н. HCl (200 мл, 4 об.), поддерживая внутреннюю температуру ниже  $-60^\circ\text{C}$ . Доводили внутреннюю температуру до  $25^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 30 минут. Собирали органическую фазу и перегоняли с получением неочищенного остатка. Растворяли остаток в толуоле (300 мл, 6 об.) и промывали 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл, 3 об.) и водой (150 мл, 3 об.). Концентрировали полученный органический слой в вакууме с получением неочищенного остатка. Фракционная перегонка неочищенного материала приводила к получению 23,2 г (55%, чистота согласно ВЭЖХ 99,8%) целевого соединения.

**S3/J6/K8. Получение S3**

**2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанол (S3)**



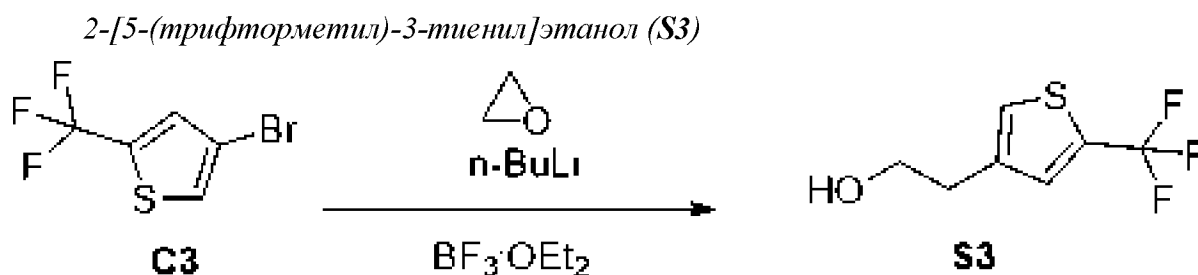
*Стадия 1. Синтез 2-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]тетрагидропирана (C5)*

[00816] В смесь 4-бром-2-(трифторметил)тиофена **C3** (9 г, 38,96 ммоль), дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан-метансульфонат-N-метил-2-фениланилин-палладия (2+) (1,8 г, 2,117 ммоль) и трифтор(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)боргидрида калия **C4** (10 г, 42,36 ммоль) добавляли толуол (75 мл) и воду (25 мл). Пропускали азот через верхнюю часть реакционной смеси, после чего добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (40 г, 122,8 ммоль). Присоединяли обратный холодильник и грели реакционную смесь при  $100^\circ\text{C}$  в течение 48 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (150 мл) и водой (100 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой EtOAc (100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, 2-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]тетрагидропирана **C5** (9 г, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,37 (t,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,22 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,62 (dd,  $J=4,2, 2,8$  Гц, 1H), 3,96 (dt,  $J=9,6, 6,7$  Гц, 1H), 3,75 (ddd,  $J=11,3, 8,0, 3,4$  Гц, 1H), 3,62 (dt,  $J=9,6, 6,5$  Гц, 1H), 3,55-3,41 (m, 1H), 2,93 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 1,83 (ddd,  $J=14,2, 6,6, 3,4$  Гц, 1H), 1,73 (td,  $J=9,0, 4,2$  Гц, 1H), 1,66-1,50 (m, 4H).

*Стадия 2. Синтез 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола (S3)*

[00817] В перемешиваемый раствор 2-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]-тетрагидропирана **C5** (1,8 г, 6,100 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли моногидрат 4-метилбензолсульфокислоты (1,2 г, 6,309 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои разбавленным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл  $\text{NaHCO}_3$  и 10 мл воды) и солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (820 мг, 69%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,35 (p,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,23 (dt,  $J=1,7, 0,9$  Гц, 1H), 3,85 (td,  $J=7,1, 6,5, 2,7$  Гц, 2H), 2,87 (td,  $J=6,4, 0,8$  Гц, 2H), 2,06 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H).

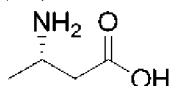
*Альтернативный пример получения S3*



[00818] Охлаждали раствор 4-бром-2-(трифторметил)тиофена **C3** (50,13 г, 217,0 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (500 мл) до -78°C и добавляли nBuLi (91 мл, 2,48 М, 225,7 ммоль) со скоростью, подобранной для поддержания температуры ниже -68°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут и добавляли этиленоксид (14 г, 317,8 ммоль) со скоростью, позволяющей поддерживать температуру ниже -70°C. Добавляли BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (28 мл, 226,9 ммоль) со скоростью, позволяющей поддерживать температуру ниже -68°C. Добавление BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> происходило с выделением большого количества теплоты. Перемешивали реакционную смесь в течение одного часа при -78°C, а затем выливали в 500 мл 1 н. HCl и экстрагировали 500 мл Et<sub>2</sub>O. Сушили экстракт MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка путем колоночной хроматографии (1600 г: изократический градиент: 10% CH<sub>3</sub>CN-ДХМ) приводила к получению 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (22,48 г, 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,36 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,88 (q, J=6,0 Гц, 2H), 2,90 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1,55 (t, J=5,4 Гц, 1H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -55,36 ppm.

### *Получение S23*

*(3S)-3-аминомасляная кислота (S23)*

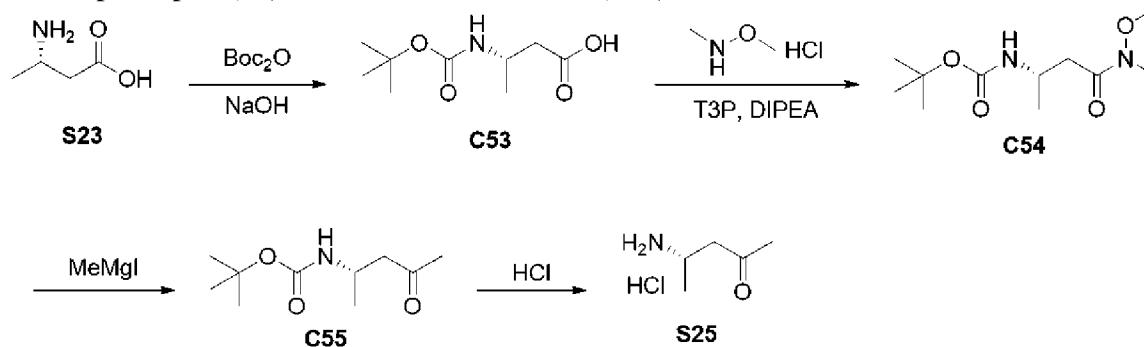


**S23**

[00819] (3S)-3-аминомасляную кислоту (**S23**) получали из коммерческих источников.

### *Получение S25*

*гидрохлорид (4S)-4-аминопентан-2-она (S25)*



*Стадия 1. Синтез (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты (C53)*

[00820] В раствор (3*S*)-3-аминомасляной кислоты **S23** (100 г, 969,7 ммоль) в диоксане (600 мл) добавляли водный раствор NaOH (950 мл, 1 М, 950,0 ммоль) в течение 15 минут, затем  $\text{Voc}_2\text{O}$  (300 г, 1,375 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Разделяли реакционную смесь в МТБЭ (1 л) и воде (300 мл). Разделяли слои и снова экстрагировали водный слой МТБЭ (500 мл). Затем подкисляли водный слой 1 н. HCl до pH=2 и экстрагировали ДХМ (3×600 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3*S*)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты **C53** (176 г, 89%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,92 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,56 (dd,  $J=5,5, 2,9$  Гц, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[(1*S*)-3-[метокси(метил)амино]-1-метил-3-оксопропил]карбамата (C54)*

[00821] В раствор (3*S*)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты **C53** (160 г, 787,3 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли N-метоксиметанамин (гидрохлоридная соль) (81 г, 830,4 ммоль), затем добавляли DIPEA (560 мл, 3,215 моль) в течение 10 минут. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли ТЗР (600 г, 50% (масс./масс.) в EtOAc, 942,9 ммоль) в течение 45 минут. В качестве альтернативы, на указанной стадии можно использовать и другие реагенты пептидного сочетания. После завершения добавления удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 10°C и добавляли 1 н. водный раствор NaOH (700 мл), и перемешивали раствор в течение 15 минут. Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали через пробку с диоксидом кремния и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[(1*S*)-3-[метокси(метил)амино]-1-метил-3-оксопропил]карбамата **C54** (180 г, 93%) в виде прозрачного бесцветного вязкого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  5,30 (s, 1H), 4,06 (ddd,  $J=14,3, 9,7, 6,0$  Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,71 (dd,  $J=15,6, 5,2$  Гц, 1H), 2,54 (dd,  $J=15,7, 5,7$  Гц, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H).

*Стадия 3. Синтез трет-бутил-N-[(1*S*)-1-метил-3-оксобутил]карбамата (C55)*

[00822] В раствор *трет*-бутил-N-[(1*S*)-3-[метокси(метил)амино]-1-метил-3-оксопропил]-карбамата **C54** (220 г, 893,2 ммоль) в ТГФ (4 л) при 0°C добавляли йод(метил)магний (900 мл, 3 М, 2,700 моль) в течение 40 минут. Необязательно, на указанной стадии можно использовать и другие источники нуклеофильного метила, такие как, например, MeLi и MeMgBr. Перемешивали полученную реакционную смесь при 0°C в течение 4 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония (2 л), затем МТБЭ (1 л) и водой (2 л). Перемешивали смесь в течение 30 минут и отделяли органический слой. Экстрагировали водную фазу МТБЭ (1 л) и промывали объединенные органические слои насыщенным раствором хлорида аммония (1 л), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-70% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, *трет*-бутил-N-[(1*S*)-1-метил-3-

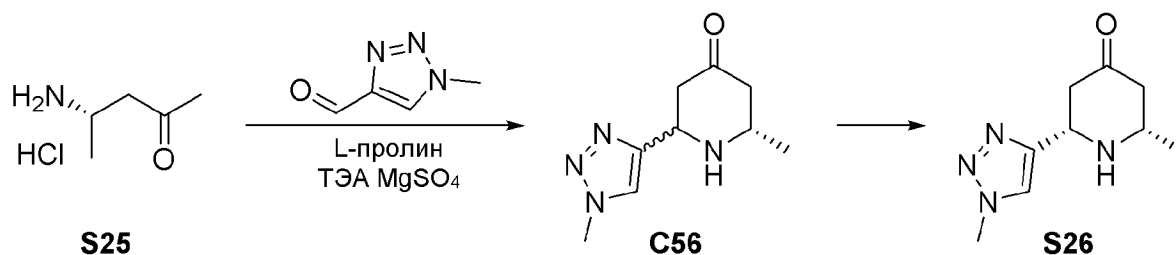
оксобутил]карбамата **C55** (115 г, 64%), в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,83 (s, 1H), 4,12-3,87 (m, 1H), 2,69 (dd,  $J=16,5, 5,2$  Гц, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,15 (d,  $J=2,3$  Гц, 3H), 1,43 (d,  $J=2,4$  Гц, 9H), 1,20 (dd,  $J=6,8, 2,4$  Гц, 3H).

*Стадия 4. Синтез (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) (S25)*

[00823] В раствор *трет*-бутил-N-[(1S)-1-метил-3-оксобутил]карбамата **C55** (16,3 г, 80,18 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли хлороводород (50 мл, 4 М в диоксане, 200,0 ммоль) в течение 3 минут. Необязательно, на указанной стадии можно использовать и другие минеральные или органические кислоты. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Упаривали остаток совместно с EtOH (2×30 мл) и сушили в вакууме с получением (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25** (12 г, 98%) в виде розового вязкого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,06 (s, 3H), 3,48 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 2,88 (dd,  $J=18,0, 5,8$  Гц, 1H), 2,75 (dd,  $J=18,0, 7,2$  Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,17 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H).

*Получение S26 (способ A)*

*(2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (S26)*



*Стадия 1. Синтез (2S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (C56)*

[00824] В смесь (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25** (12 г, 78,48 ммоль) в EtOH (300 мл) добавляли 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (9 г, 81,01 ммоль), L-пролин (2 г, 17,37 ммоль), сульфат магния (12 г, 99,69 ммоль) и ТЭА (13 мл, 93,27 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении. Гасили неочищенный остаток насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-60% 20% смеси MeOH/ДХМ в ДХМ) приводила к получению продукта, (2S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **C56** (6,7 г, 44%) при отношении 5:1 *цис*- и *транс*-изомеров. Кроме того, э.о. для стереоцентра в **S25** было понижено до ~85%.

[00825] ЯМР основного (*цис*-) стереоизомера **C56**:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,47 (s, 1H), 4,26 (dd,  $J=10,3, 4,9$  Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,17 (dq,  $J=12,2, 6,2, 3,0$  Гц, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,47 (ddd,  $J=14,2, 3,0, 1,6$  Гц, 1H), 2,21 (dd,  $J=14,2, 11,7$  Гц, 2H), 1,28 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H).

[00826] Обоснование пиков, присвоенных в ЯМР, для **C56**: Следует отметить, что основной компонент **C56** был обозначен как *цис*-стереоизомер на основании определенной согласно ЯМР константы спин-спинового взаимодействия для пика при 4,26 ppm (протон C5-метилена). Триазол при C6 предположительно находится в экваториальном положении в конформации с минимальной энергией. Константа спин-спинового взаимодействия между аксиальным СН при C4 и одним из протонов СН в положении C5 ( $J=10,3$  Гц) указывает на их расположение под углом  $180^\circ$  при определении в соответствии с уравнением Карплуса. Неосновной *транс*-продукт удаляли на последующей стадии перекристаллизации с получением **S26**.

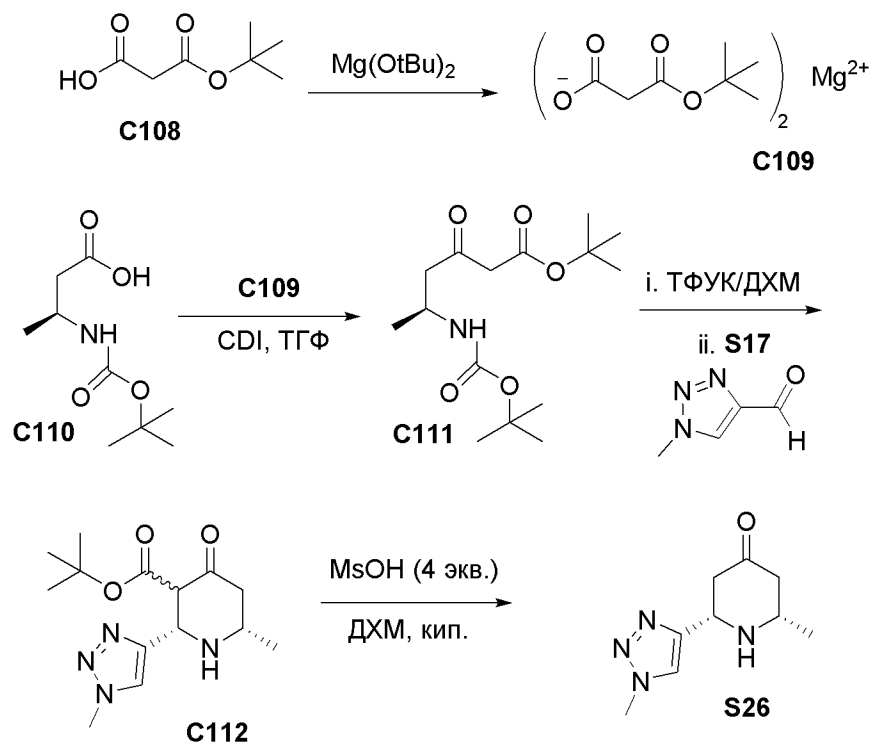
*Стадия 2. Синтез (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (S26)*

[00827] Нагревали раствор (2S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **C56** (6,7 г) при отношении 5:1 *цис*- и *транс*-изомеров, в МТБЭ (100 мл) до температуры обратной конденсации в течение 30 минут. Медленно добавляли этанол до растворения всех твердых веществ (20 мл). Кипятили раствор с обратным холодильником в течение 30 минут и оставляли медленно охлаждаться на ночь. Кристаллизовалось твердое вещество, которое разбавляли МТБЭ (30 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (3,2 г, 48%) в виде белого твердого вещества при энантиомерном отношении  $\geq 85\%$ , которое использовали в дальнейшем для получения всех соединений, для которых в качестве исходного вещества использовали **S26**, если не отмечено иное (за исключением примеров, в которых проводили очистку путем СФХ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,45 (s, 1H), 4,23 (dd,  $J=10,3, 4,9$  Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,14 (ddp,  $J=12,2, 6,1, 3,1$  Гц, 1H), 2,71-2,52 (m, 2H), 2,44 (ddd,  $J=14,1, 3,0, 1,5$  Гц, 1H), 2,27-2,00 (m, 2H), 1,26 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H).

*Альтернативный пример получения S26 (способ B)*

*(2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (S26)*





*Стадия 1. Синтез бис[(3-tert-бутоксипропанойл)окси]магния (C109)*

[00828] Охлаждали раствор 3-tert-бутоксипропановой кислоты **C108** (321,51 г, 1,907 моль) в ТГФ (2 л) до 5°C на ледяной бане и добавляли Mg(OEt)<sub>2</sub> (111,33 г, 953,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при 0°C, удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь через пробку с Celite® и промывали пробку дополнительным количеством ТГФ. Упаривали прозрачный бесцветный фильтрат в вакууме с получением пористого твердого вещества. Растирали твердое вещество с 1 л диэтилового эфира и фильтровали. Промывали осадок на фильтре Et<sub>2</sub>O и сушили в вакууме. Снова упаривали фильтрат в вакууме, а затем растирали с небольшим объемом Et<sub>2</sub>O и фильтровали с получением второй партии продукта. Объединяли партии и сушили в вакууме с получением бис[(3-tert-бутоксипропанойл)окси]магния **C109** (294,49 г, 90%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,92 (s, 4H), 1,48 (s, 18H) ppm.

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-(5S)-5-(tert-бутоксикарбониламино)-3-оксогексаноата (C111)*

[00829] В раствор (3S)-3-(tert-бутоксикарбониламино)масляной кислоты **C110** (170,15 г, 837,2 ммоль) в ТГФ (1,5 л) добавляли CDI (149,8 г, 923,8 ммоль). Молочная суспензия становилась прозрачной за несколько минут. Наблюдали выделение газа. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляли бис[(3-tert-бутоксипропанойл)окси]магни **C109** (172,19 г, 502,6 ммоль). Получали еще одну молочную суспензию, которая становилась прозрачной после

перемешивания в течение 30 минут. Перемешивали реакционную смесь в течение 48 часов. Выливали реакционную смесь в 1,5 л 1 н. HCl и экстрагировали МТБЭ (1 л). рН составлял порядка рН 3. Промывали экстракт насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, разделяли, сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-(5S)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксогексаноата **C111** (248,5 г, 98,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,90 (d, J=18,1 Гц, 1H), 4,04 (dt, J=13,8, 6,6 Гц, 1H), 3,47-3,22 (m, 2H), 2,76 (qd, J=17,0, 5,7 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H) ppm.

*Стадия 3. Синтез трет-бутил-(2S,3R,6S)-6-метил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата (C112)*

[00830] В раствор трет-бутил-(5S)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксогексаноата **C111** (248,5 г, 824,5 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли ТФУК (240 мл, 3,115 моль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Упаривали реакционную смесь в вакууме при 25°C. Растирали оставшееся твердое вещество с 500 мл пентана и фильтровали. Промывали осадок на фильтре пентаном и удаляли основную часть растворителя из осадка. Возвращали осадок в реакционную колбу и растворяли в 1 л ДХМ.

[00831] Добавляли 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (120,7 г, 1,086 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли солевой раствор (100 мл), затем добавляли 6 н. NaOH, пока водный слой не становился щелочным, после чего встряхивали воронку. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой ДХМ (1 л). Объединяли органические слои, сушили MgSO<sub>4</sub> и фильтровали через пробку с силикагелем. Элюировали пробку 10% MeOH в EtOAc. Упаривали фильтрат в вакууме с получением твердого вещества, которое растирали с МТБЭ (500 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре МТБЭ и сушили в вакууме с получением партии продукта. Концентрировали маточный раствор после растирания. Отфильтровывали осажденное твердое вещество с получением второй партии продукта. Объединяли партии с получением трет-бутил-(2S,3R,6S)-6-метил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата **C112** (105,45 г, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,48 (s, 1H), 4,52 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,61 (dd, J=11,0, 1,0 Гц, 1H), 3,21 (ddd, J=11,7, 6,1, 2,9 Гц, 1H), 2,55 (dd, J=13,7, 2,9 Гц, 1H), 2,37-2,13 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,29 (d, J=6,3 Гц, 3H) ppm.

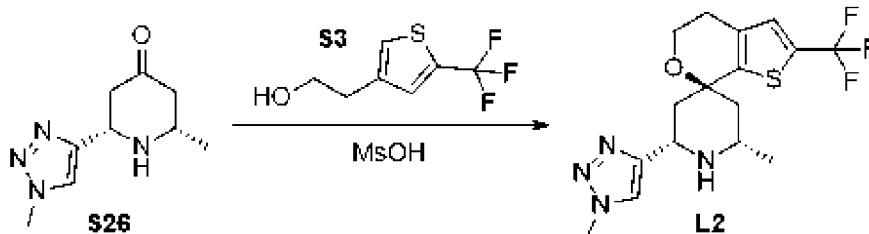
*Стадия 4. Синтез (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (S26)*

[00832] В раствор трет-бутил-(2S,3R,6S)-6-метил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата **C112** (70,59 г, 239,8 ммоль) в ДХМ (750 мл) добавляли MeOH (62 мл, 955,4 ммоль) и нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации в течение 6 часов. Охлаждали реакционную смесь и выливали в делительную воронку. Добавляли солевой раствор (примерно 100 мл). Добавляли 6 н. NaOH, пока водный слой не оставался щелочным после встряхивания. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой ДХМ (2×500 мл). Объединяли органические слои, сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали в вакууме с получением (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (43,74 г, 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ

7,46 (s, 1H), 4,20 (dd,  $J=10,1, 5,1$  Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,11 (dq,  $J=12,3, 6,2, 3,0$  Гц, 1H), 2,73-2,48 (m, 2H), 2,40 (ddd,  $J=14,1, 3,0, 1,5$  Гц, 1H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,23 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H) ppm.

### Получение L2

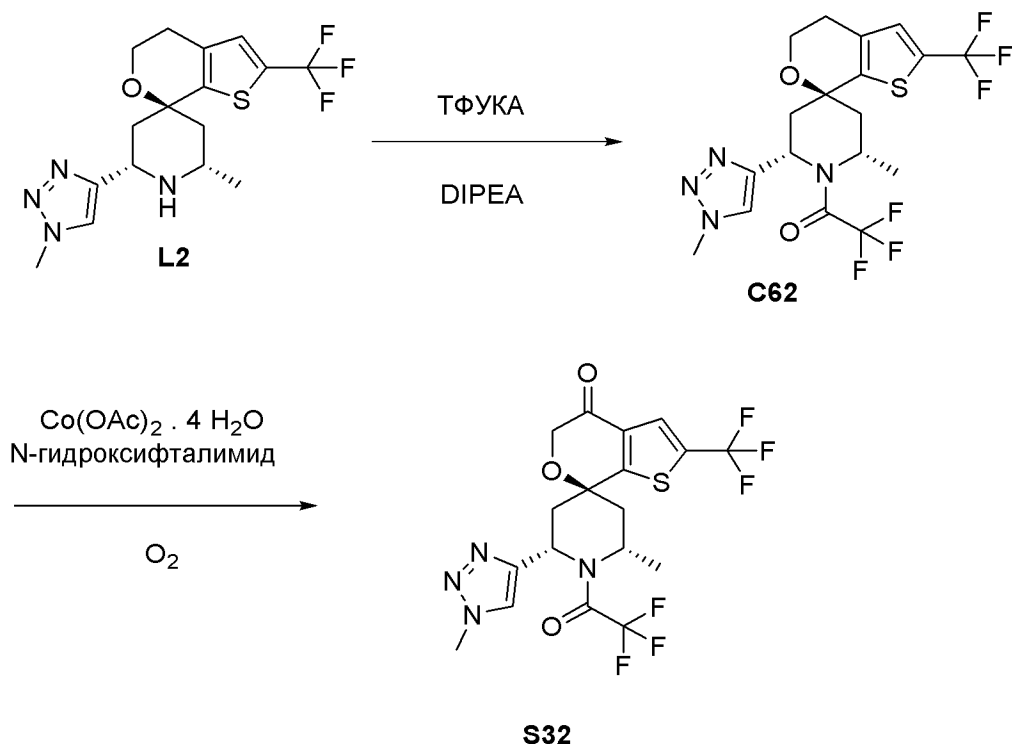
(2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (L2)



[00833] В раствор (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (250 мг, 1,287 ммоль) и 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (350 мг, 1,748 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли MsOH (500 мкл, 7,705 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 40°C. Через 16 часов добавляли дополнительное количество MsOH (200 мкл, 3,082 ммоль) и продолжали проводить взаимодействие при нагревании в течение ночи. Разбавляли смесь водой (4 мл) и ДХМ (5 мл) и гасили реакцию водным NaOH (2 мл, 6 M, 12,00 ммоль). Разделяли смесь, экстрагировали ДХМ (2×5 мл), пропуская через фазовый сепаратор, и концентрировали органические слои в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ) приводила к получению (2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **L2** (445 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. Следует отметить, что относительная стереохимия соединения **L2** была присвоена в рамках исследований ЯЭО-ЯМР. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,47 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 4,08 (d,  $J=3,3$  Гц, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,72 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,41 (d,  $J=14,2$  Гц, 1H), 2,12 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 1,86 (t,  $J=12,7$  Гц, 1H), 1,49 (d,  $J=12,8$  Гц, 1H), 1,15 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H). ЖХМС  $m/z$  373,07 [M+H]<sup>+</sup>.

### Получение S32

(2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он (**S32**)



*Стадия 1. Синтез 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона (C62)*

[00834] В раствор (2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)-спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **L2** (1260 мг, 3,352 ммоль) в ДХМ (25 мл), охлажденный до  $-15^\circ\text{C}$ , добавляли DIPEA (800 мкл, 4,593 ммоль), затем ТФУКА (550 мкл, 3,957 ммоль). Через 5 минут гасили реакцию в смеси при помощи 1 н. HCl (25 мл) и разделяли фазы. Сушили органический слой  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона **C62** (1444 мг, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,27 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,46 (h,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,11 (d,  $J=1,4$  Гц, 3H), 3,96 (td,  $J=5,6, 1,7$  Гц, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,09 (dd,  $J=14,7, 7,3$  Гц, 1H), 1,23 (q,  $J=9,6, 8,4$  Гц, 3H). ЖХМС  $m/z$  469,14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

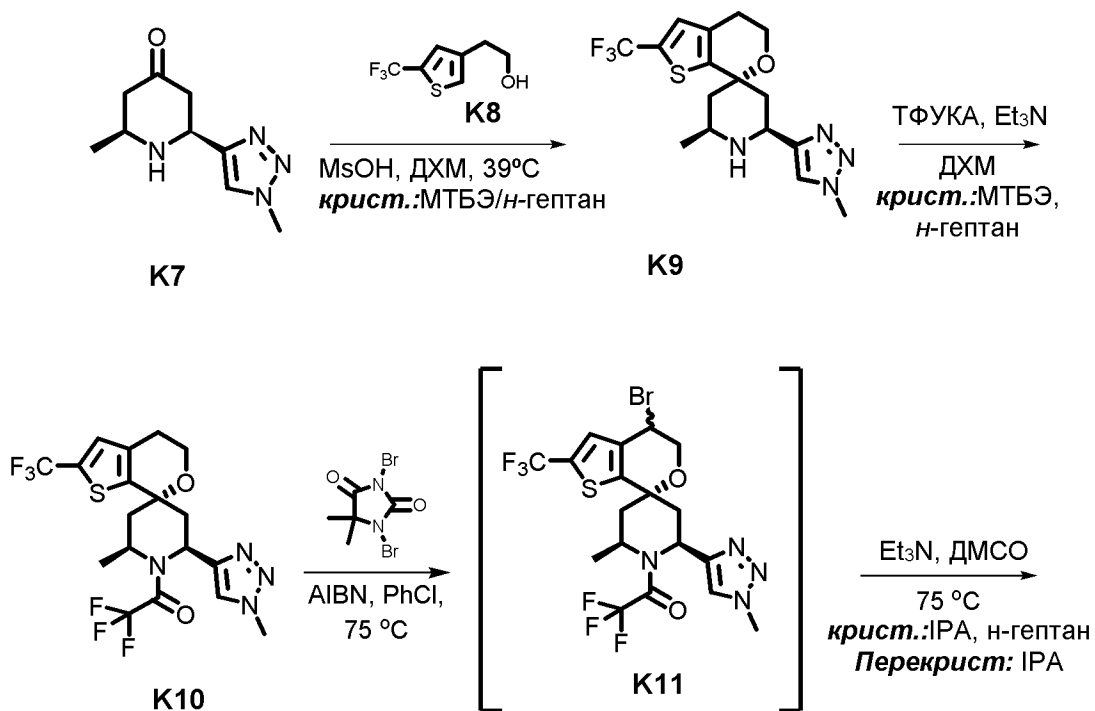
*Стадия 2. Синтез (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она (S32)*

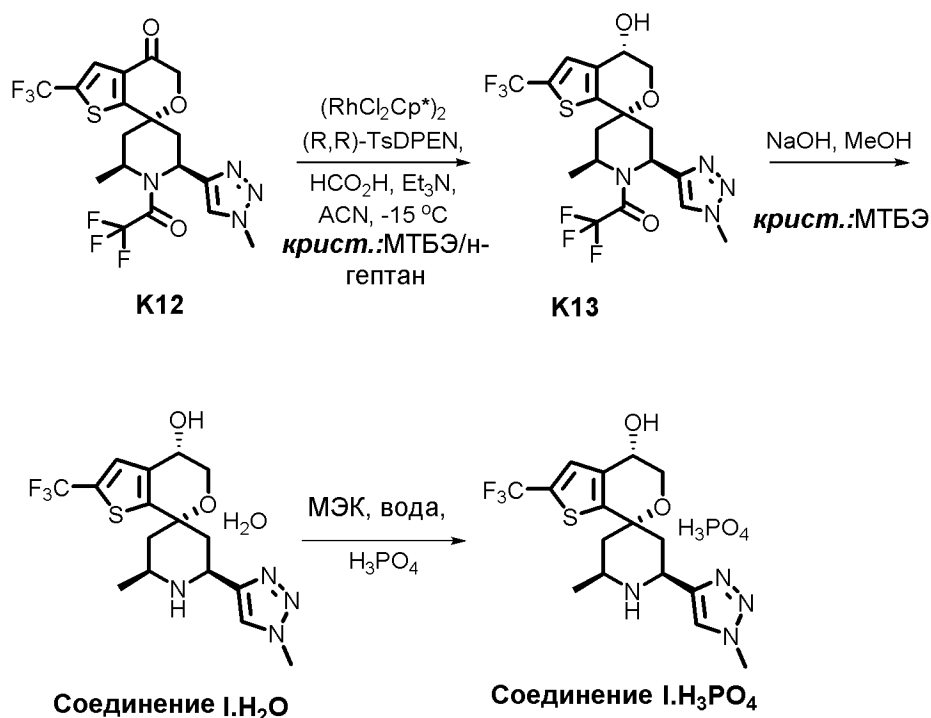
[00835] В смесь 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона **C62** (708 мг, 1,511 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли N-гидроксифталиимид (165 мг, 1,011 ммоль) и тетрагидрат диацетата кобальта (II) (35 мг, 0,1405 ммоль), а затем трижды продували смесь в вакууме кислородом из баллона. Нагревали смесь до  $60^\circ\text{C}$  и

перемешивали. Через полтора часа охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Трижды продували смесь в вакууме азотом, а затем разбавляли МТБЭ (25 мл) и насыщенным водным бикарбонатом (25 мл). Разделяли слои и промывали органический слой водным  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 50$  мл) и соевым раствором (50 мл). Сушили органический слой  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S32** (207 мг, 26%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,95 (dd,  $J=14,8, 9,8$  Гц, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,22 (dd,  $J=14,8, 8,4$  Гц, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,19 (d,  $J=14,9$  Гц, 3H). ЖХМС  $m/z$  483,45  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 6. 2. Синтез формы А гидрата фосфатной соли соединения I

*Гидрат фосфатной соли (2S,4S,4'S,6S)-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидростиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-ола (соединение I)*





[00836] **Стадия 1.** Охлаждали раствор **K7** (70 г, 0,360 моль, 1,0 экв.) и 2-[5-трифторметил]-3-тиенил]этанола **K8** (74,2 г, 0,378 моль, 1,05 экв.) в дихлорметане (210 мл, 3 об.) до  $5^\circ\text{C}$ . В реактор помещали метансульфоокислоту (210,6 мл, 3,24 моль, 9 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже  $30^\circ\text{C}$ . Необязательно, на указанной стадии можно использовать и другие органические или минеральные кислоты. Нагревали полученную реакционную смесь до  $39^\circ\text{C}$ . Через 18 часов анализ ВЭЖХ показал более чем 99% конверсию в **K9**. Охлаждали реакционную смесь до  $30^\circ\text{C}$ , добавляли дихлорметан (280 мл, 4 об.) и дополнительно охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Доводили до pH 10 при помощи 4 н. гидроксида натрия (830 мл). Отделяли органический слой и повторно экстрагировали водную фазу ДХМ (350 мл, 5 об.). Промывали объединенные органические слои водой (350 мл, 5 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. К партии добавляли МТБЭ (5 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще три раза и разбавляли 3,5 об. смеси в МТБЭ (6,5 об.) с получением 10 об. смеси. Нагревали взвесь до  $50^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 5 часов, затем добавляли н-гептан (700 мл, 10 об.) в течение 2 часов. Охлаждали полученную суспензию до  $20^\circ\text{C}$  в течение 5 часов и перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 1:2 смесью МТБЭ/н-гептан ( $2 \times 140$  мл,  $2 \times 2$  об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при  $50^\circ\text{C}$  в течение 18 часов с получением 103 г **K9** (выход 77%).

[00837] **Стадия 2.** Охлаждали раствор **K9** (50 г, 0,134 моль, 1,0 экв.) и триэтиламина (22,5 мл, 0,161 моль, 1,2 экв.) в дихлорметане (380 мл, 7,6 об.) до  $5^\circ\text{C}$ . В качестве альтернативы, на указанной стадии можно использовать и другие аминовые основания. При  $5^\circ\text{C}$  в реактор помещали ангидрид трифторуксусной кислоты (20,5 мл, 0,148 моль, 1,1 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже  $15^\circ\text{C}$ . Перемешивали полученную

реакционную смесь при 5°C в течение 1 часа, после чего анализ ВЭЖХ показывал 99,8% конверсию в **K10**. В реакционную смесь при 5°C добавляли воду (200 мл, 4 об.). Отделяли органический слой и последовательно промывали 5% NaHCO<sub>3</sub> (200 мл, 4 об.), 2 н. HCl (2×200 мл, 2×4 об.) и водой (2×200 мл, 2×4 об.). Концентрировали органический слой при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. Добавляли МТБЭ (400 мл, 8 об.) и концентрировали партию при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 об. части. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще два раза и концентрировали смесь до 3 объемных частей после заключительного цикла. Нагревали раствор до 40°C и добавляли н-гептан (190 мл, 2 об.) в течение 1 часа. Охлаждали партию до 20°C в течение 2 часов с получением суспензии. Добавляли н-гептан (500 мл, 10 об.) в течение 2 часов и перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 5% смесью МТБЭ/н-гептан (2×125 мл, 2×2,5 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 53 г **K10** (выход 84%).

[00838] **Стадии 3 и 4.** Барботировали приповерхностный слой суспензии **K10** (70 г, 149,4 ммоль, 1,0 экв.) и 1,3-дибром-5,5'-диметилгидантоина (29,9 г, 104,6 ммоль, 0,7 экв.) в безводном хлорбензоле (280 л, 4 об.) газообразным азотом в течение 60 минут. В качестве альтернативы, на указанной стадии можно использовать и другие бромлирующие агенты, такие как, например, NBS. Бромирование также можно осуществлять с применением в качестве катализатора ZrCl<sub>4</sub> или ZrBr<sub>4</sub> вместо AIBN в дихлорметане и других растворителях, что позволяет потенциально снижать температуру до 0°C и удалять AIBN, который связан с угрозой термической опасности, так как имеет низкую температуру начала разложения. Нагревали смесь до 75°C и при указанной температуре добавляли предварительно полученный раствор азобисизобутиронитрила (0,49 г, 3 ммоль, 0,02 экв.) в безводном хлорбензоле (70 мл, 1 об.) в течение 60 минут. Указанную стадию также можно проводить при 50°C. После перемешивания в течение 2 часов при 75°C анализ ВЭЖХ показывал конверсию в **K11**. Охлаждали реакционную смесь до 60°C и добавляли безводный дегазированный ДМСО (350 мл, 5 об.) в течение 30 минут, затем безводный дегазированный триэтиламин (104 мл, 747 ммоль, 5 экв.) в течение 30 минут. Необязательно, для проведения указанного превращения можно использовать и другие аминовые основания. Интенсивно продували воздушную прослойку в реакторе азотом и нагревали партию до 75°C. Через 15 часов анализ ВЭЖХ показывал >99% конверсии **K11** в **K12**. Охлаждали партию до 20°C и разбавляли дихлорметаном (210 мл, 3 об.). Дополнительно охлаждали партию до 5°C и добавляли воду (350 мл, 5 об.), поддерживая температуру раствора ниже 30°C. Отделяли органический слой и повторно экстрагировали водный слой дихлорметаном (210 мл, 3 об.). Объединяли органические фазы и последовательно промывали 2 н. HCl (350 мл, 5 об.) и водой (2×350 мл, 2×5 об.). Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении, пока не оставалось 3 объемные части. В раствор добавляли IPA (560 мл, 8 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3 объемные части. Указанный цикл добавления/сбора повторяли еще два раза с получением 3 объемных частей раствора,

который дополнительно разбавляли IPA (70 мл, 1 об.). Нагревали 4 об. части полученной смеси до 75°C с получением гомогенного раствора, а затем охлаждали до 50°C. В раствор вносили затравочные кристаллы (0,1 масс.%) при 50°C, перемешивали в течение 1 часа и дополнительно охлаждали до 20°C в течение 2 часов. После перемешивания в течение еще 18 часов при 20°C во взвесь добавляли н-гептан (70 мл, 1 об.) в течение 1 часа. Перемешивали взвесь в течение 4 часов при 20°C, фильтровали, промывали 1:1 смесью IPA/н-гептан (2×70 мл, 2×2 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 31,2 г **K12** (выход 43% из **K10**). Суспендировали высушенный **K12** в IPA (93 мл, 3 об.), нагревали до 80°C и перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Охлаждали раствор до 70°C в течение 1 часа и перемешивали в течение 1 часа. Охлаждали суспензию до 20°C в течение 5 часов и перемешивали при указанной температуре в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 1:1 смесью IPA/н-гептан (2×35 мл, 2×0,5 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 28,8 г **K12** (выход 40% из **K10**).

[00839] **Стадия 5.** Смешивали димер хлорида пентаметилциклопентадиенилродия (III) (154 мг, 0,002 экв.) и (R, R)-TsDPEN (182 мг, 0,004 экв.) в ацетонитриле (240 мл, 4 об.) и барботировали смесь азотом при перемешивании при 20°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до -15°C и добавляли предварительно полученную смесь муравьиной кислоты (27,0 мл, 5,5 экв.) и триэтиламина (38,1 мл, 2,2 экв.) в течение 30 минут, перемешивали полученный красный/оранжевый раствор в течение 15 минут при -15°C. Отдельно получали раствор **K12** (60 г, 1,0 экв.) в ацетонитриле (240 мл, 4 об.) и добавляли в охлажденному раствору катализатора в течение 45 минут. В качестве альтернативы, можно получать раствор **K12**, димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия (III) и (R, R)-TsDPEN в ацетонитриле и добавлять к нему приготовленный раствор муравьиной кислоты и триэтиламина. Барботировали приповерхностный слой смеси газообразным азотом в течение 15 минут, перемешивали при -15°C в течение 20 часов, нагревали до 0°C и перемешивали еще 20 часов. Доводили температуру до 20°C и добавляли в смесь МТБЭ (360 мл, 6 об.) и 18% NaCl (водн.) (360 мл, 6 об.). Смешивали фазы и разделяли слои. Последовательно промывали органическую фазу 18% NaCl (водн.) (2×360 мл, 6 об.), 4% NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (360 мл, 6 об.) и 18% NaCl (водн.) (180 мл, 3 об.). Концентрировали реакционный раствор, пока не оставалось 3 объемные части, при пониженном давлении, затем заменяли растворитель на МТБЭ, добавляя МТБЭ (360 мл, 6 об.), и концентрировали, пока не оставалось 3 объемные части, при пониженном давлении. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще 3 раза. Разбавляли полученный раствор до 4 объемных частей в МТБЭ и добавляли ДХМ (240 мл, 4 об.) и предварительно промытую МТБЭ смолу SiliaMetS DMT (30 г, 50 масс.%). Интенсивно перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Фильтровали взвесь со смолой в вакууме. Промывали реакционную колбу раствором 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.) и переносили промывочный раствор к смоле. Смешивали полученную взвесь, затем фильтровали в вакууме. Промывали смолу еще раз раствором 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.), добавляя его к смоле, перемешивали, затем фильтровали в



вакууме. Объединяли промывочные растворы и исходный фильтрат и переносили обратно в реакционную колбу с использованием 2:1 ДХМ:МТБЭ (30 мл, 0,5 об.) для конечной промывки после переноса. Объединяли фильтрат с предварительно промытой в МТБЭ смолой SiliaMetS DMT (30 г, 50 масс.%) и интенсивно перемешивали в течение 2 часов при 20°C. Помещали взвесь со смолой в вакуум. Использовали раствор 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.) для промывки реакционной колбы и переносили промывочный раствор к смоле на воронку. Смешивали взвесь и фильтровали в вакууме. К смоле на воронке добавляли раствор 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.), смешивали взвесь, затем фильтровали в вакууме. Возвращали объединенные фильтраты в реакционную колбу с использованием 2:1 ДХМ:МТБЭ (30 мл, 0,5 об.) в качестве промывочного раствора. Объединяли фильтрат с предварительно промытой в МТБЭ смолой SiliaMetS DMT (30 г, 50 масс.% содержание) и интенсивно перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали полученную взвесь со смолой в вакууме. Промывали реакционную колбу раствором 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.). Добавляли промывочный раствор к смоле на воронке, смешивали взвесь, затем фильтровали в вакууме. К смоле на воронке добавляли раствор 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.), смешивали взвесь, затем фильтровали в вакууме. SiliaMetS DMT может быть заменен на Florisil или другие фильтрующие добавки, смолы или активированный уголь. Переносили объединенный фильтрат в колбу, затем концентрировали, пока не оставалось 3 объемные части (180 мл) раствора. Добавляли МТБЭ (480 мл, 8 об.) и концентрировали раствор, пока не оставалось 3 объемные части (180 мл). Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще два раза. Разбавляли полученный раствор до 5 об. (300 мл) в МТБЭ, нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли н-гептан (240 мл, 4 об.) в течение 60 минут и выдерживали взвесь при 50°C еще 1 час. Охлаждали взвесь до 20°C в течение 3 часов и перемешивали в течение ночи. Фильтровали взвесь в вакууме. Промывали осадок на фильтре смесью 1:1 МТБЭ:гептан (2×60 мл, 2×1 об.) и сушили твердые вещества в вакууме при 50°C в течение 18 часов с получением 58,5 г **K13** (выход 83%).

[00840] **Стадия 6.** Смешивали **K13** (43,5 г, 89 ммоль, 1 экв.) и метанол (150,0 мл, 3 об.) и перемешивали до полного растворения. По каплям добавляли 6 н. NaOH (89 мл, 6 экв.) в течение 30 минут и нагревали смесь до 60°C, и перемешивали в течение 1 часа, после чего происходила полная конверсия в соединение **I**. Необязательно, на указанной стадии можно использовать и другие гидроксиды металлов, такие как LiOH, KOH или CsOH. Охлаждали реакционный раствор до 15°C и обрабатывали изопропилацетатом (250 мл, 5,75 об.). Затем добавляли воду (100 мл, 2,3 об.) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Разделяли фазы и повторно экстрагировали водную фазу изопропилацетатом (250 мл, 5,75 об.). Объединяли органические слои и промывали 10% NaCl (водн.) (2×250 мл, 2×5,75 об.) и водой (250 мл, 5,75 об.). Концентрировали органические слои, пока не оставалось 4,0 объемной части (174 мл). В раствор добавляли МТБЭ (11,5 об., 500 мл) и снова концентрировали до 4,0 об. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще три раза. Добавляли МТБЭ (75 мл, 1,75 об.) с получением 5,75 об., 250 мл, раствора. Перемешивая при 20°C, добавляли воду (3,2 мл, 180 ммоль, 2 экв.) в течение 2 часов, в результате чего

начиналась кристаллизация. Перемешивали взвесь при 20°C в течение 1 часа, затем нагревали до 50°C и перемешивали при указанной температуре в течение 3 часов. Охлаждали суспензию до 20°C и перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали взвесь в вакууме и промывали осадок МТБЭ (100 мл, 2,3 об.). Сушили твердые вещества при 50°C в вакууме в течение 18 часов с получением 29 г моногидрата свободной формы соединения **I** (соединение **I.H<sub>2</sub>O**) (выход 81%).

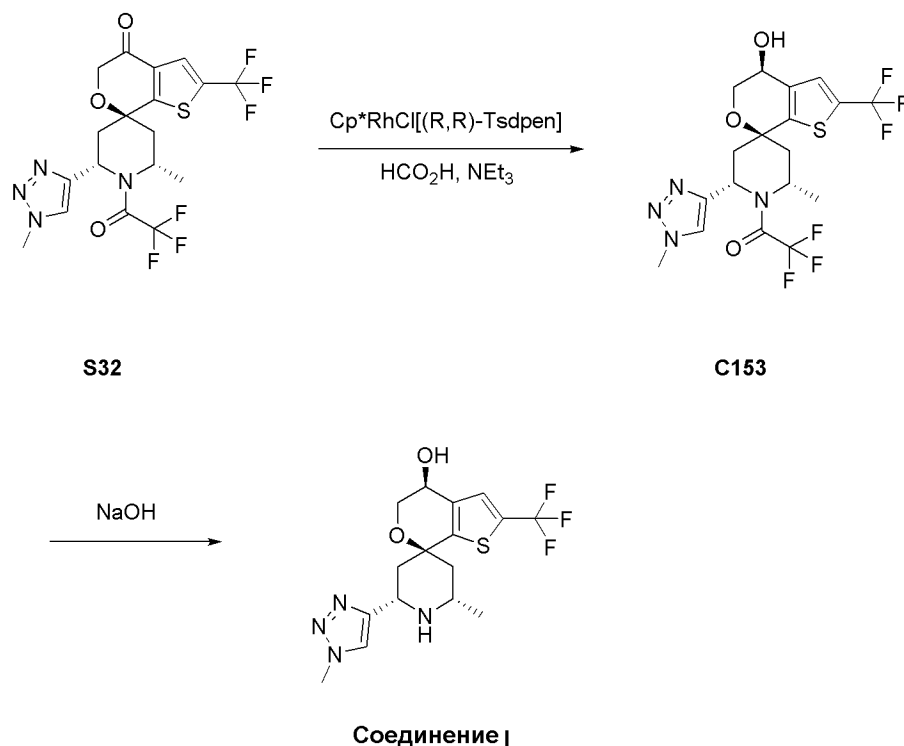
[00841] **Стадия 7. Способ А.** В реактор помещали 1 экв. моногидрата свободной формы соединения **I**, затем 6 об. МЭК. Начинали перемешивать при 20°C. После получения прозрачного раствора пропускали его через фильтр доочистки и возвращали в реактор. В прозрачный раствор добавляли воду (0,2 об.) и продолжали перемешивать. Добавляли 1 масс.% фосфатной соли соединения **I** в качестве затравки. В отдельном контейнере разбавляли 1,02 экв. 85 масс.% фосфорной кислоты в 3,8 об. МЭК. Затем в реактор медленно добавляли полученный раствор фосфорной кислоты в течение 3 часов. Перемешивали конечную взвесь при 20°C в течение 2 часов, затем фильтровали в вакууме. Промывали полученный влажный осадок 3 об. МЭК. Сушили влажный осадок в вакууме в токе азота при 80°C с получением формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** (соединение **I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>**) (выход примерно 90%).

[00842] **Способ В.** В реактор помещали 1 экв. моногидрата свободной формы соединения **I**, затем 6 об. МЭК. Начинали перемешивать при 20°C и после получения прозрачного раствора пропускали его через фильтр доочистки и возвращали в реактор. В прозрачный раствор добавляли воду (0,2 об.) и продолжали перемешивать. В отдельном контейнере разбавляли 1,02 экв. 85 масс.% фосфорной кислоты в 3,8 об. МЭК. Затем в реактор медленно добавляли полученный раствор фосфорной кислоты в течение 3 часов. Перемешивали конечную взвесь при 20°C в течение 2 часов, затем фильтровали в вакууме. Промывали полученный влажный осадок 3 об. МЭК. Сушили влажный осадок в вакууме в токе азота при 80°C с получением формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** (соединение **I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>**) (выход примерно 90%).

[00843] **Примечание:** Форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** представляет собой кристаллогидрат.

### 7. 3. Синтез соединения **I** (аморфное)

*(2S,4S,4'S,6S)-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидростиро[типеридин-4,7'-тиено[2,3-с]тиран]-4'-ол (соединение **I**), аморфная форма*



*Стадия 1. Синтез 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7S)-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этенона (C153)*

[00844] К (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-ону **S32** (2,23 г, 4,63 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли раствор тетрахлорида 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентан-родия (2+) (7 мг, 0,002 ммоль) и N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (8,5 мг, 0,005 ммоль) в ДХМ (2 мл), затем раствор муравьиной кислоты (0,9 мл, 5,15 ммоль) и триэтиламин (1,3 мл, 2,01 ммоль). К колбе присоединяли пустой баллон для захвата отходящего газообразного побочного продукта CO<sub>2</sub>. Через три часа промывали смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл). Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Очистка на силикагеле (колонка: 40 г силикагеля, градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7S)-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)-спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этенона **C153** (2,27 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС *m/z* 485,11 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез (2'S,4S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (соединение I)*

[00845] В раствор 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7S)-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этенона **C153** (2,27 г, 4,63 ммоль) в MeOH (45 мл) добавляли NaOH (8 мл, 6 М, 48,00 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C. Через 75 минут разбавляли смесь

насыщенным водным хлоридом аммония до pH 10 (примерно 40 мл), водой (40 мл) и экстрагировали МТБЭ (100 мл). Экстрагировали водный слой дополнительным количеством МТБЭ (2×50 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением аморфного (2'S,4S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **I** (1,84 г, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,39 (q, J=1,2 Гц, 1H), 4,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 4,09 (s, 4H), 4,01 (dd, J=12,5, 2,7 Гц, 1H), 3,43 (ddd, J=11,2, 6,4, 2,5 Гц, 1H), 2,48 (dt, J=13,8, 2,6 Гц, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,77 (dd, J=13,9, 11,8 Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,18 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 389,09 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Пример 2: Твердые формы соединения I**

*Экспериментальная процедура твердофазного ЯМР - Применяется ко всем твердым формам соединения I, описанным в настоящем документе*

[00846] Использовали спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с зондом большого диаметра, оборудованный зондом Bruker-Biospin 4 мм HFХ. Помещали образцы в 4 мм роторы из ZrO<sub>2</sub> и вращали под магическим углом (MAS), при этом, как правило, задавали скорость вращения 12,5 кГц. Измеряли время релаксации протонов в эксперименте по определению времени релаксации с использованием импульсов <sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub> насыщения-восстановления для установления надлежащего времени ожидания восстановления для экспериментов по кросс-поляризации (CP) <sup>13</sup>C и <sup>31</sup>P MAS. Измеряли время релаксации фтора в эксперименте по определению времени релаксации с использованием импульсов <sup>19</sup>F MAS T<sub>1</sub> насыщения-восстановления для установления надлежащего времени ожидания восстановления для экспериментов <sup>19</sup>F MAS. Контактное время для экспериментов с CP углерода, а также СPMAS фосфора устанавливали на 2 мс. Использовали протонный импульс CP с линейным повышением мощности (от 50% до 100%). Оптимизировали соотношение Хартмана-Хана для углерода по внешнему стандартному образцу (глицин), при этом соотношение Хартмана-Хана для фосфора оптимизировали по фактическим образцам. Все спектры для углерода, фосфора и фтора получали, проводя развязку от протонов с использованием последовательности развязки TRPM15 при напряженности поля порядка 100 кГц.

8. 1. Сольват фосфатной соли соединения I с метанолом

9. А. Способ синтеза

[00847] Добавляли аморфное соединение **I** (50 мг) в МЭК (0,3 мл). В смесь добавляли 0,27 мл 0,5 М маточного раствора H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в MeOH. Оставляли образец при температуре окружающей среды на ночь. Отфильтровывали твердые вещества через 0,22 мкм фильтрующую трубку PVDF Eppendorf и промывали смесью 4:1 н-гептан/МЭК (об./об.), охлажденной во льду. Затем промывали н-гептаном, в результате чего получали белый твердый порошок. XRPD влажного материала показывала, что продукт представлял собой сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом.

10. **В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[00848] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг. Дифрактограмма XRPD сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом приведена на **ФИГ. 21**, и данные сведены ниже в таблице 1.

11. Таблица 1. Список пиков на дифрактограмме XRPD сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом

<b>Пики XRD</b>	<b>Угол (°2θ ± 0,2)</b>	<b>Интенсивность, %</b>
1	15,8	100,0
2	20,7	89,2
3	12,7	59,5
4	8,5	54,2
5	19,5	45,5
6	18,7	36,8
7	13,9	35,6
8	10,2	30,3
9	22,5	29,5
10	21,5	27,4
11	3,9	26,4
12	20,0	24,9
13	19,2	24,5
14	24,9	24,0
15	19,6	23,3
16	21,8	21,5
17	27,4	21,3
18	12,9	21,0
19	25,2	20,8
20	14,8	20,7
21	17,3	18,0
22	9,6	17,8
23	20,4	17,0
24	17,6	15,9
25	16,0	15,5
26	11,4	13,9
27	18,4	13,7
28	25,5	12,5
29	27,9	12,2

Пики XRD	Угол ( $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ )	Интенсивность, %
30	27,6	11,1
31	12,5	10,8
32	23,5	10,7

12.

### 13. С. Твердотельный ЯМР

[00849] Спектр  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом (ФИГ. 2) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 2.

14. Таблица 2. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	146,8	54,0
2	145,8	50,8
3	143,9	47,8
4	140,6	82,3
5	139,5	66,0
6	129,4	71,6
7	128,5	56,2
8	127,9	58,2
9	126,7	46,5
10	73,8	94,9
11	72,2	95,2
12	66,3	66,8
13	64,2	61,7
14	62,8	69,1
15	61,6	77,9
16	49,7	56,9
17	48,5	80,3
18	47,1	100,0
19	45,5	57,9
20	43,0	51,0
21	40,5	73,1
22	40,1	65,6
23	38,9	66,2
24	37,7	62,1
25	36,8	58,6
26	17,7	78,3
27	15,7	78,5

[00850] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом (ФИГ. 3) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием

адамантина в качестве стандарта, фоновый сигнал  $^{19}\text{F}$  вычитали. Пики перечислены ниже в таблице 3.

15. Таблица 3. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-54,7	11,8
2	-57,7	12,5

[00851] Спектр  $^{31}\text{P}$  CP/MAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом (ФИГ. 4) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантина в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 4.

16. Таблица 4. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  CP/MAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	2,5	93,9
2	1,8	100,0

17. D. Подтверждение структуры монокристалла

[00852] Выращивали монокристаллы, имеющие структуру сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом, из раствора 2-бутанона (МЭК), метанола и воды при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}_\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, (2008) A64, 112-122). Величины пиков кратко изложены ниже в таблице 5.

**Таблица 5. Подтверждение структуры монокристалла сольвата фосфатной соли соединения I с метанолом**

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	9,3569(6)
b (Å)	10,5460(6)
c (Å)	44,580(3)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	4399,0
Z/Z'	4/2
Температура	100 К

18.

19. 2. Форма А гидрата фосфатной соли соединения I

20. А. Способ синтеза

[00853] Получали форму А гидрата фосфатной соли соединения I способом А или В, описанным выше.

[00854] В качестве альтернативы, сушили 2,05 г сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом при 50°C в течение 21 часа, продувая N<sub>2</sub>. Полученное твердое вещество представляло собой форму А гидрата фосфатной соли соединения **I**.

### 21. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00855] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** (ФИГ. 5) при комнатной температуре (25 ± 2°C) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошок на предметный столик AP CHC внутри камеры CHC. Присоединяли камеру CHC к водяному насосу, который собирал влагу из окружающей среды. Относительную влажность в камере изменяли постепенно, начиная с 5% в течение 1 часа, затем повышали до 10% и выдерживали еще час, затем постепенно повышали относительную влажность (отн.вл.) с шагом 10% до 60% и выдерживали в течение часа на каждой стадии, резко повышали от 60% до 90% и выдерживали в течение 1 часа. Затем выдерживали камеру CHC при 90% еще час, после чего снижали отн. вл. от 90% до 80% и выдерживали в течение 3 часов, затем от 80% до 70% и выдерживали в течение 3 часов, затем от 70% до 60% и выдерживали в течение 3 часов, затем постепенно снижали с шагом 10% отн.вл. от 60% до 10% и выдерживали по часу на каждой стадии и, наконец, снижали от 10% до 5% и выдерживали в течение часа. По прошествии часа собирали данные XRPD в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг.

[00856] XRPD при переменной влажности (VH-XRPD): Было обнаружено, что форма А гидрата фосфатной соли соединения **I** характеризовалась непрерывным смещением пиков, все из которых попадали в пределы ± 0,2°2θ в диапазоне 5-90% относительной влажности (ФИГ. 6, таблица 6).

**Таблица 6. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А гидрата фосфатной соли соединения I**

Пики XRD	Относительная влажность 40%		Относительная влажность 5%		Относительная влажность 90%	
	Угол (°2θ ± 0,2)	Интенсивность, %	Угол (°2θ ± 0,2)	Интенсивность, %	Угол (°2θ ± 0,2)	Интенсивность, %
1	19,9	100,0	19,9	100,0	19,9	100,0
2	8,6	76,2	8,6	79,2	8,6	65,3
3	28,3	64,3	28,3	69,4	28,3	60,9
4	20,4	56,7	20,4	61,9	20,4	55,2
5	21,0	43,0	22,8	37,1	21,0	48,7
6	22,8	41,4	17,2	31,9	27,8	44,9
7	17,2	38,3	21,9	30,1	22,8	40,9
8	27,8	37,2	21,1	29,7	17,2	40,5



9	26,4	28,4	27,0	29,3	19,5	30,9
10	17,8	27,2	15,7	23,7	25,5	30,6
11	15,7	26,8	27,8	22,9	17,8	29,2
12	25,5	26,2	25,8	18,2	15,8	26,6
13	19,5	25,8	16,9	17,6	21,9	25,8
14	21,9	25,5	17,8	17,1	16,9	24,1
15	27,1	23,3	19,6	16,7	27,1	23,2
16	16,9	22,7	26,4	15,9	26,4	22,5
17	21,7	20,1	25,1	15,2	25,1	20,0
18	25,1	19,4	25,4	15,1	25,9	16,1
19	25,9	16,6	22,1	14,3	25,3	15,1
20	19,7	14,7	17,7	14,2	13,0	13,7
21	22,0	13,6	12,9	12,6	20,6	13,4
22	13,0	13,1	18,5	12,2	18,5	12,1
23	25,3	12,7	27,4	11,6	11,5	10,4
24	18,5	12,3	11,5	11,5	17,6	10,4
25	17,6	11,9			27,4	10,4
26	11,5	11,5			13,1	10,2
27	27,4	11,0				
28	13,2	10,1				

## 22. С. Твердотельный ЯМР

[00857] Спектр  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения I (ФИГ. 7) получали при 275 К и 43% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 7.

23. Таблица 7. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	146,3	42,1
2	145,8	45,6
3	144,0	42,5
4	141,7	58,3
5	139,3	51,8
6	129,4	46,4
7	128,6	52,3
8	126,6	46,8
9	73,6	87,5
10	73,2	83,2
11	66,1	38,9
12	64,3	43,7
13	62,7	55,1

14	62,1	62,3
15	48,9	44,6
16	47,3	70,8
17	45,4	50,6
18	43,0	39,6
19	41,6	48,8
20	38,4	100,0
21	36,7	48,3
22	16,0	94,4

[00858] Спектры  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения I (ФИГ. 8, 9) получали при 275 К и 0%, 6%, 22%, 43%, 53%, 75% и 100% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблицах 8 и 9.

**Таблица 8. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения I при 43% отн.вл.**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-53,8	11,0
2	-57,4	12,5

**Таблица 9. Влияние относительной влажности на спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР гидрата фосфатной соли соединения I**

Отн.вл. [%]	Пик 1 [ppm]	Пик 2 [ppm]
0	-53,4	-57,6
6	-53,6	-57,5
22	-53,8	-57,5
33	-53,8	-57,4
43	-53,8	-57,4
53	-53,8	-57,4
75	-53,9	-57,4
100	-53,9	-57,4

[00859] Спектры  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения I (ФИГ. 10, 11; таблицы 10 и 11) получали при 275 К и 0%, 6%, 22%, 43%, 53%, 75% и 100% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

**Таблица 10. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР формы А гидрата фосфатной соли соединения I при 43% отн.вл.**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	4,2	46,4
2	2,6	100,0

**Таблица 11. Влияние относительной влажности на спектр  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР гидрата фосфатной соли соединения I**

Отн.вл. [%]	Пик 1 [ppm]	Пик 2 [ppm]
0	6,1	2,6
6	5,1	2,6
22	4,4	2,6
33	4,2	2,6
43	4,2	2,6
53	4,1	2,5
75	4,0	2,5
100	3,8	2,5

24.

#### 25. D. Термогравиметрический анализ

[00860] Проводили термогравиметрический анализ (ТГА) формы А гидрата фосфатной соли соединения I при помощи TA Instruments Q5000 TGA. Сканировали образец массой порядка 1-10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. На термограмме ТГА показано уменьшение массы примерно на 0,5% при нагревании от температуры окружающей среды до 150°C (ФИГ. 12).

#### 26. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00861] Проводили анализ дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы А гидрата фосфатной соли соединения I при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали в программе изменение на 0,32° за 60 секунд, затем скорость нагревания 2°C в минуту до температуры 300°C. На термограмме наблюдали два эндотермических пика примерно при 226°C и 251°C (ФИГ. 13).

#### 27. F. Подтверждение структуры монокристалла

[00862] Выращивали монокристаллы, имеющие структуру формы А гидрата фосфатной соли соединения I из раствора в ацетоне при 40°C. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, (2008) A64, 112-122). Результаты кратко изложены ниже в таблице 12.

**Таблица 12. Подтверждение структуры монокристалла формы А гидрата фосфатной соли соединения I**

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	8,9452(2)
b (Å)	10,4539(2)
c (Å)	45,0276(10)
$\alpha$ (°)	90

$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	4210,63(16)
Z/Z'	4/2
Температура	100 К

[00863] Получали монокристаллы, имеющие структуру формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**, (сухие) путем сушки кристаллов формы А гидрата фосфатной соли соединения **I** при 300 К в сухом азоте в течение 1 часа. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, (2008) A64, 112-122). Результаты кратко изложены ниже в таблице 13.

**Таблица 13. Подтверждение структуры монокристалла формы А гидрата фосфатной соли соединения I (в сухом виде)**

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	8,7937(4)
b (Å)	10,4841(6)
c (Å)	45,2323(16)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	4170,1(3)
Z/Z'	4/2
Температура	100 К

28. 3. Моногидрат свободной формы соединения **I**

29. А. Способ синтеза

[00864] Моногидрат свободной формы соединения **I** может быть получен, как описано выше. В качестве альтернативы, моногидрат свободной формы соединения **I** может быть получен следующим образом.

Добавляли аморфное соединение **I** (30 мг) в солевой раствор (1 мл). После щадящего перемешивания на вортексе, которое проводили с целью узнать о возможном растворении материала, образовывался белый молочный осадок. Оставляли образец на ночь при температуре окружающей среды. Отфильтровывали твердое вещество через 0,22 мкм фильтрующую трубку PVDF Eppendorf, промывая ледяной водой. Сушили образец в вакуумной печи при 45°C в течение ночи. Как влажный осадок, так и высушенные материалы представляли собой кристаллический моногидрат свободной формы соединения **I**.

30. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00865] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) моногидрата свободной формы соединения **I** при комнатной температуре в режиме

пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303 и временем сканирования 49 с на шаг. Дифрактограмма XRPD моногидрата свободной формы соединения **I** приведена на **ФИГ. 14**, и данные сведены ниже в таблице 14.

31. Таблица 14. Список пиков на дифрактограмме XRPD моногидрата свободной формы соединения **I**

Пики XRD	Угол (°2θ ± 0,2)	Интенсивность, %
1	16,7	100,0
2	21,7	37,0
3	8,7	23,3
4	12,8	18,4
5	19,8	15,9
6	25,8	15,8
7	13,8	15,1
8	15,5	12,7
9	24,3	12,7

### 32. С. Твердотельный ЯМР

[00866] Спектр <sup>13</sup>C CP/MAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения **I** (**ФИГ. 15**) получали при 275 К и 43% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 15. Кроме того, получали спектр <sup>13</sup>C CP/MAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения **I** после дегидратации (80°С в роторе в течение ночи (2х), инкубация при 80°С с Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub> в течение выходных) (**ФИГ. 16**) при 275 К и вращении с частотой 12,5 кГц с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 16.

33. Таблица 15. Список пиков на спектре <sup>13</sup>C CP/MAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения **I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	149,6	57,4
2	149,4	33,3
3	135,3	63,4
4	129,6	28,0
5	127,7	23,3
6	126,2	26,9
7	74,4	100,0
8	68,1	40,7
9	61,6	47,1

10	49,8	47,2
11	47,8	33,0
12	47,0	36,0
13	39,3	41,7
14	35,1	43,2
15	24,9	55,8

**Таблица 16. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР дегидратированного моногидрата свободной формы соединения I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	150,9	33,4
2	150,0	53,9
3	135,3	64,6
4	129,6	30,1
5	127,2	29,2
6	126,6	32,6
7	74,7	100,0
8	68,4	14,9
9	61,5	38,6
10	50,7	48,5
11	48,8	22,2
12	48,3	41,7
13	47,5	23,4
14	47,2	41,7
15	36,8	45,2
16	35,8	42,5
17	25,6	56,2

[00867] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения I (ФИГ. 17) получали при 275 К и 43% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал  $^{19}\text{F}$  вычитали. Пики перечислены ниже в таблице 17. Кроме того, получали спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения I после дегидратации (80°C в роторе в течение ночи (2х), инкубация при 80°C с  $\text{P}_2\text{O}_5$  в течение выходных ) (ФИГ. 18) при 275К и вращении с частотой 12,5 кГц с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал  $^{19}\text{F}$  вычитали. Пики перечислены ниже в таблице 18.

34. Таблица 17. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-55,8	12,5

35.

36. Таблица 18. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР дегидратированного моногидрата свободной формы соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-55,5	12,5

37.

38. D. Термогравиметрический анализ

[00868] Проводили термогравиметрический анализ моногидрата свободной формы соединения **I** при помощи TA5500 Discovery TGA. Сканировали образец массой порядка 1-10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 250°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. На термограмме TGA показано уменьшение массы порядка ~3-4% при нагревании от температуры окружающей среды до 100°C (**ФИГ. 19**).

39. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00869] Проводили анализ дифференциальной сканирующей калориметрии моногидрата свободной формы соединения **I** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали в программе изменение на 0,32° за 60 секунд, затем нагревали со скоростью 2°C в минуту до температуры 300°C. На термограмме наблюдали три эндотермических пика примерно при 61°C, 94°C и 111°C (**ФИГ. 20**).

40. F. Подтверждение структуры монокристалла

[00870] Кристаллизовали монокристаллы, имеющие структуру моногидрата свободной формы соединения **I**, из солевого раствора. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, (2008) A64, 112-122). Результаты кратко изложены ниже в таблице 19.

**Таблица 19. Подтверждение структуры монокристалла моногидрата свободной формы соединения I**

Кристаллическая система	Тетрагональная
Пространственная группа	$P4_3$
a (Å)	14,2402(4)
b (Å)	14,2402(4)
c (Å)	9,3198(4)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1889,90(13)
Z/Z'	4/1
Температура	100 К

[00871] Получали монокристаллы, имеющие структуру свободной формы соединения **I**, путем сушки моногидрата свободной формы соединения **I** при 325 К в

течение 1 часа в сухом азоте. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}_\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122). Результаты кратко изложены ниже в таблице 20.

**Таблица 20. Подтверждение структуры монокристалла моногидрата свободной формы соединения I**

Кристаллическая система	Тетрагональная
Пространственная группа	$P4_3$
a (Å)	14,2909(4)
b (Å)	14,2909(4)
c (Å)	9,1637(4)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1871,50(13)
Z/Z'	4/1
Температура	100 К

41. 4. Сольват фосфатной соли соединения I с МЭК

42. А. Способ синтеза

[00872] Добавляли форму А гидрата фосфатной соли соединения I (25 мг) к 2-бутанолу (МЭК) (1 мл) в пробирке для ВЭЖХ. При перемешивании образца образовывалась взвесь. Помещали взвесь в холодное помещение при 5°C и перемешивали с использованием небольшого вкладыша магнитной мешалки в течение 11 дней. Центрифугировали твердое вещество и отфильтровывали через 0,22 мкм фильтрующую трубку PVDF Errendorf при комнатной температуре. XRD влажного осадка образца показывала, что он представлял собой сольват фосфатной соли соединения I с МЭК.

43. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00873] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ( $1,54060 \text{ \AA}$ ). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца, накрывали образец майларовой пленкой, а также каптоновой лентой, и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг. Дифрактограмма XRPD сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК приведена на **ФИГ. 21**, и данные сведены ниже в таблице 1.

44. Таблица 21. Список пиков на дифрактограмме XRPD сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК



Пики XRD	Угол ( $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ )	Интенсивность, %
1	20,1	100,0
2	15,4	85,7
3	8,6	80,8
4	15,7	36,5
5	19,4	32,1
6	18,2	32,0
7	21,7	30,8
8	21,9	29,0
9	13,2	28,6
10	23,8	25,9
11	10,8	25,1
12	10,5	24,1
13	21,0	23,0
14	22,8	21,7
15	17,5	18,8
16	18,4	18,2
17	26,7	16,8
18	22,4	14,4
19	3,8	12,4
20	8,3	11,0
21	16,5	10,6

45.

#### 46. С. Твердотельный ЯМР

[00874] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК (ФИГ. 22) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 22.

47. Таблица 22. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения I с МЭК

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	146,6	36,9
2	145,8	41,2
3	144,1	34,3
4	143,6	32,3
5	142,0	55,2
6	140,9	20,2
7	139,4	41,6
8	138,4	26,0
9	130,7	16,3
10	129,6	52,8
11	128,7	46,9
12	128,0	32,6

13	126,5	54,5
14	73,7	79,9
15	73,2	86,8
16	66,3	60,6
17	64,3	35,0
18	63,3	25,6
19	62,7	48,2
20	62,3	73,8
21	50,4	31,2
22	48,8	54,4
23	48,4	32,8
24	47,4	57,8
25	46,3	24,0
26	45,5	42,2
27	44,3	23,2
28	43,3	31,7
29	42,3	28,9
30	41,9	40,4
31	38,4	100,0
32	37,5	56,0
33	36,8	48,4
34	35,3	23,6
35	29,5	24,2
36	16,0	74,8
37	15,2	33,7
38	7,4	44,5

[00875] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК (ФИГ. 23) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал  $^{19}\text{F}$  вычитали. Пики перечислены ниже в таблице 23.

48. Таблица 23. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-53,6	10,0
2	-55,2	5,2
3	-57,2	12,5

[00876] Спектр  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 24.

49. Таблица 24. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	4,8	94,7

2	2,7	15,7
3	0,1	100,0

50. 5. Форма А малеата соединения I (соль или сокристалл)

51. А. Способ синтеза

[00877] Растворяли ~105 мг моногидрата свободной формы соединения I в 7 мл ацетонитрила. В полученный раствор добавляли ~31,5 мг малеиновой кислоты, наблюдали образование суспензии и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Центрифугировали суспензию и сушили на воздухе влажный осадок. Помещали твердые вещества в систему ТГА и нагревали твердые вещества до 165°C, и проводили анализ XRPD для подтверждения образования формы А малеата соединения I.

52. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00878] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы А малеатной соли соединения I при комнатной температуре в режиме отражение на системе PANalytical X'Pert Powder (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в Si держатель образца с нулевым фоном и вводили в прибор. Сканировали образец при фиксированной щели расходимости 1/8° и в непрерывном режиме сканирования в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131° и временем сканирования 18,87 с на шаг сканирования.

[00879] Дифрактограмма XRPD формы А малеатной соли соединения I приведена на **ФИГ. 39**, и данные сведены ниже в таблице 25.

53. Таблица 25. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А малеатной соли соединения I

№	Пол. [±0,2, °2θ]	Отн. инт. [%]
*1	18,3	100,0
2	13,7	70,9
3	14,5	30,5
4	27,6	20,2
*5	20,0	15,3
6	15,5	10,3

54.

55. С. Термогравиметрический анализ

[00880] Проводили термогравиметрический анализ формы А малеата соединения I при помощи TA Instruments 550 TGA. Размещали образец массой порядка 1-10 мг в открытой платиновой кювете. Устанавливали программу на нагревание от температуры окружающей среды при скорости нагревания 10°C в минуту до 300°C в токе азота. На термограмме ТГА показано минимальное уменьшение массы вплоть до разложения (**ФИГ. 40**).

56. D. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00881] Проводили анализ ДСК формы А малеата соединения **I** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу на нагревание от температуры окружающей среды при скорости нагревания 10°C в минуту до 300°C. На термограмме показан один эндотермический пик при 201°C (**ФИГ. 41**).

57. 6. Форма В малеата соединения **I** (соль или сокристалл)

58. А. Способ синтеза

[00882] Растворяли ~105 мг моногидрата свободной формы соединения **I** в 7 мл этанола. В полученный раствор добавляли ~31,5 мг малеиновой кислоты, а затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Затем быстро упаривали раствор в течение 5 дней и наблюдали образование твердых веществ. Помещали твердые вещества в систему ТГА и нагревали твердые вещества до 150°C, и проводили анализ XRPD для подтверждения образования формы В малеата соединения **I**.

59. **В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[00883] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы В малеата соединения **I** при комнатной температуре в режиме отражение на системе PANalytical X'Pert Powder (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в Si держатель образца с нулевым фоном и вводили в прибор. Сканировали образец при фиксированной щели расходимости 1/8° и в непрерывном режиме сканирования в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131° и временем сканирования 18,87 с на шаг сканирования.

[00884] Дифрактограмма XRPD формы В малеатной соли соединения **I** приведена на **ФИГ. 42**, и данные сведены ниже в таблице 26.

60. Таблица 26. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы В малеатной соли соединения **I**

№	Пол. [±0,2, °2θ]	Отн. инт. [%]
1	18,3	100,0
2	15,4	34,3
3	19,6	34,3
4	13,8	12,0
5	14,7	10,5
6	26,0	10,0
*7	4,9	10,0

61.

62. С. Термогравиметрический анализ

[00885] Проводили термогравиметрический анализ формы В малеата соединения I при помощи TA Instruments 550 TGA. Размещали образец массой порядка 1-10 мг в открытой платиновой кювете. Устанавливали программу на нагревание от температуры окружающей среды при скорости нагревания 10°C в минуту до 300°C в токе азота. На термограмме TGA показано минимальное уменьшение массы вплоть до разложения (ФИГ. 43).

63. D. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00886] Проводили анализ ДСК формы В малеата соединения I при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу на нагревание от температуры окружающей среды при скорости нагревания 10°C в минуту до 300°C. На термограмме показан один эндотермический пик при 206°C (ФИГ. 44).

64. 7. Форма А fumarата соединения I (соль или сокристалл)

65. А. Способ синтеза

[00887] В высокопроизводительную шаровую мельницу добавляли смесь с мольным отношением 3:4 моногидрата соединения I и fumarовой кислоты (от ~75 до ~30 мг) в 2 мл стакане с 2,8 мм керамическими гранулами (оксид циркония) и 15 мкл воды. Помещали стакан в высокопроизводительную шаровую мельницу, проводили 3 цикла обработки при 7500 об./мин в течение 60 секунд с 10 секундными паузами между циклами. Затем анализировали твердое вещество путем XRPD, после чего помещали в вакуумную печь на ночь и снова анализировали путем XRPD и подтверждали, что оно представляло собой форму А fumarата соединения I.

66. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00888] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы А fumarата соединения I при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг.

[00889] Дифрактограмма XRPD формы А fumarата соединения I приведена на ФИГ. 45, и данные сведены ниже в таблице 27.

67. Таблица 27. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А fumarата соединения I

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2 $\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	21,5	100,0
2	14,4	44,6
3	14,6	32,2
4	16,9	24,7
5	20,9	23,7
6	20,7	23,4
7	17,5	19,9
8	9,5	18,0
9	19,7	16,7
10	28,3	15,5
11	21,0	15,4
12	19,1	14,8
13	15,6	13,9
14	19,5	13,9
15	23,2	12,8
16	22,5	12,7
17	25,7	11,3
18	17,3	10,9
19	29,4	10,2

68.

**69. С. Твердотельный ЯМР**

[00890] Спектр  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы А fumarata соединения I (ФИГ. 46) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 28.

70. Таблица 28. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы А fumarata соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	172,4	8,3
2	171,4	7,3
3	148,4	5,6
4	143,8	6,1
5	142,1	5,7
6	135,5	7,7
7	130,7	7,2
8	128,1	8,3
9	127,3	5,8
10	124,3	0,9
11	121,5	0,9
12	72,9	10,0
13	65,7	6,6
14	61,8	7,8
15	50,8	7,2

16	48,3	6,5
17	47,3	0,5
18	42,0	5,9
19	38,3	7,5
20	34,6	5,3
21	17,2	8,7

[00891] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы А fumarата соединения **I** (ФИГ. 47) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал  $^{19}\text{F}$  вычитали. Пики перечислены ниже в таблице 29.

71. Таблица 29. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы А fumarата соединения **I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-55,8	10,0

72.

73. D. Термогравиметрический анализ

[00892] Проводили термогравиметрический анализ формы А fumarата соединения **I** при помощи TA5500 Discovery TGA. Сканировали образец массой порядка 1-10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 250°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. На термограмме TGA показано минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до 100 °C (ФИГ. 48).

74. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00893] Проводили анализ дифференциальной сканирующей калориметрии формы А fumarата соединения **I** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали в программе изменение на 0,32° за 60 секунд, затем скорость нагревания 2°C в минуту до температуры 300°C. На термограмме наблюдали два эндотермических пика при 137°C и 165°C (ФИГ. 49).

75. 8. Форма В свободной формы соединения **I**

76. А. Способ синтеза

[00894] Нагревали ~200 мг моногидрата соединения **I** до 120°C в печи в течение 2 часов, а затем охлаждали аморфный материал в печи до 90°C и выдерживали печь при 90°C в течение 5 дней. Собирали твердые вещества и анализировали путем XRD, получали форму В свободной формы соединения **I**.

[00895] Помещали ~10 мг аморфного соединения **I** в камеру с парами гептана на 7 дней. Собирали твердые вещества и анализировали путем XRD, получали форму В свободной формы соединения **I**.

77. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00896] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы В свободной формы соединения I при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг.

[00897] Дифрактограмма XRPD формы В свободной формы соединения I приведена на **ФИГ. 50**, и данные сведены ниже в таблице 30.

78. Таблица 30. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы В свободной формы соединения I

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2θ]	Отн. инт. [%]
*1	13,1	100,0
*2	20,6	76,1
*3	17,5	47,2
4	21,6	34,5
*5	15,8	33,6
6	26,9	33,4
7	23,6	28,6
*8	18,9	27,5
*9	13,9	25,0
10	19,1	24,5
11	11,7	18,0
12	14,2	14,0
13	22,1	13,3
14	24,6	11,8
15	20,1	11,1
16	9,2	10,9

79.

#### 80. С. Твердотельный ЯМР

[00898] Спектр  $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР формы В свободной формы соединения I (**ФИГ. 51**) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 31.

81. Таблица 31. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР формы В свободной формы соединения I

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	152,2	3,9
2	148,1	5,0
3	140,0	6,7
4	130,4	4,0



5	128,7	2,2
6	125,1	3,7
7	73,7	10,0
8	63,4	6,2
9	62,5	7,6
10	47,9	7,6
11	45,9	5,7
12	43,1	4,2
13	35,7	4,5
14	23,5	8,2

[00899] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы В свободной формы соединения **I** (ФИГ. 52) получали при 275 К и 43% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал  $^{19}\text{F}$  вычитали. Пики перечислены ниже в таблице 32.

82. Таблица 32. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы В свободной формы соединения **I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-54,8	10,0

83.

84. D. Термогравиметрический анализ

[00900] Проводили термогравиметрический анализ формы В свободной формы соединения **I** при помощи TA5500 Discovery TGA. Сканировали образец массой порядка 1-10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 250°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. На термограмме TGA показано минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до 180°C (ФИГ. 53).

85. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00901] Проводили анализ дифференциальной сканирующей калориметрии формы В свободной формы соединения **I** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали в программе изменение на 0,32° за 60 секунд, затем скорость нагревания 2°C в минуту до температуры 275°C. На термограмме наблюдали два эндотермических пика при 132°C (ФИГ. 54).

**F. Подтверждение структуры монокристалла**

[00902] Кристаллизовали монокристаллы, имеющие структуру формы В свободной формы соединения **I**, в сухой печи при 90°C. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu  $K_{\alpha}$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в **таблице 33**.

**Таблица 33: Подтверждение структуры монокристалла формы В свободной формы соединения I при 100 К**

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a (Å)	8,1026(2)
b (Å)	11,8447(3)
c (Å)	18,9425(5)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1817,97(8)
Z/Z'	4/1
Температура	100 К

[00903] Кристаллизовали монокристаллы, имеющие структуру формы В свободной формы соединения I, в сухой печи при 90°C. Получали данные рентгеновской дифракции при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в **таблице 34**.

**Таблица 34: Подтверждение структуры монокристалла формы В свободной формы соединения I при 298 К**

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a (Å)	8,21130(10)
b (Å)	11,9417(2)
c (Å)	19,0812(3)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1871,04(5)
Z/Z'	4/1
Температура	298 К

86. 9. Форма С свободной формы соединения I

87. А. Способ синтеза

[00904] Получали затравку формы С свободной формы соединения I путем термической обработки физической смеси ~100 мг моногидрата соединения I и ~10 мг формы С свободной формы соединения II в кювете для ТГА. Проводили термическую обработку в условиях ТГА при нагреве со скоростью 10°C в минуту до 120°C, выдерживали в изотермическом режиме при 120°C в течение 60 минут, затем охлаждали со скоростью 2°C в минуту до 25°C. Затем добавляли затравку, полученную в результате указанной термической обработки, во взвесь моногидрата соединения I с гептаном. Выдерживали взвесь при 50°C в течение 7 дней. Выделяли твердые вещества для анализов XRPD и тТЯМР,

в которых подтверждали, что они представляли собой чистую форму С свободной формы соединения I.

[00905] Помещали 4 г моногидрата соединения I в реактор, после чего добавляли 85 об.% смесь гептана в этилацетате. Нагревали взвесь до 65°C при перемешивании, смесь сохранялась в виде взвеси при 65°C. К полученной взвеси добавляли затравку формы С свободной формы соединения I (1 масс.%) и продолжали перемешивать при 65°C в течение по меньшей мере 72 часов для достижения полного конверсии формы. Затем фильтровали взвесь в горячем состоянии и сушили влажные твердые вещества в вакууме при 50°C в токе азота с получением 3,72 г твердых веществ, которые согласно анализу XRPD представляли собой форму С свободной формы соединения I.

#### 88. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00906] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы С свободной формы соединения I при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в 96-лучный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг.

[00907] Дифрактограмма XRPD формы С свободной формы соединения I приведена на **ФИГ. 55**, и данные сведены ниже в таблице 35.

89. Таблица 35. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы С свободной формы соединения I

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2θ]	Отн. инт. [%]
*1	21,0	100,0
2	17,7	67,5
3	12,9	49,6
4	18,6	45,6
*5	15,4	24,6
*6	11,1	22,7
7	22,5	21,6
*8	19,8	21,0
9	20,8	20,8
10	25,7	15,8
*11	9,5	14,4
*12	14,7	13,9
13	17,4	12,6
14	25,9	12,4
15	23,3	10,8
16	29,9	10,8

90.

**91. С. Твердотельный ЯМР**

[00908] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы С свободной формы соединения **I** (ФИГ. 56) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 36.

92. Таблица 36. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы С свободной формы соединения **I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	149,6	5,4
2	149,2	3,9
3	137,1	6,2
4	130,1	4,8
5	128,6	2,4
6	124,2	3,5
7	74,5	9,8
8	66,7	5,2
9	62,4	7,0
10	49,9	4,6
11	48,3	10,0
12	37,4	6,5
13	24,6	7,2

[00909] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы С свободной формы соединения **I** (ФИГ. 57) получали при 275 К и 43% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал  $^{19}\text{F}$  вычитали. Пики перечислены ниже в таблице 37.

93. Таблица 37. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы С свободной формы соединения **I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-54,0	10,0

94.

**95. D. Термогравиметрический анализ**

[00910] Проводили термогравиметрический анализ формы С свободной формы соединения **I** при помощи TA5500 Discovery TGA. Сканировали образец массой порядка 10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 250°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. На термограмме TGA показано минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до ~190°C (ФИГ. 58).

**96. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00911] Проводили анализ дифференциальной сканирующей калориметрии формы С свободной формы соединения **I** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую

кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали в программе изменение на  $0,32^\circ$  за 60 секунд, затем скорость нагревания  $2^\circ\text{C}$  в минуту до температуры  $200^\circ\text{C}$ . На термограмме наблюдали один эндотермический пик при  $134^\circ\text{C}$  (ФИГ. 59).

#### **Г. Подтверждение структуры монокристалла**

[00912] Выращивали монокристаллы, имеющие структуру формы С свободной формы соединения I, из гептана. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}_\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором SPAD. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в таблице 38.

*Таблица 38: Подтверждение структуры монокристалла формы С свободной формы соединения I*

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	10,1344(3)
b (Å)	12,5319(5)
c (Å)	13,4105(5)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1703,18(11)
Z/Z'	4/1
Температура	100 К

#### **10. Форма В фосфатной соли соединения I**

##### **А. Способ синтеза**

[00913] В 300 мкл пентанола добавляли ~20 мг формы А гидрата фосфата соединения I добавляли при  $21-23^\circ\text{C}$ , при этом получали взвесь при перемешивании при 800 об./мин в течение двух недель. Центрифугировали взвесь и сушили в вакууме с получением влажного осадка при  $40^\circ\text{C}$  в течение 7 дней. Описывали высушенные в вакууме твердые вещества в анализе XPRD, который подтверждал получение формы В фосфатной соли соединения I.

##### **В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[00914] Получали рентгеновскую порошковую дифрактограмму формы В фосфатной соли соединения I при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ( $1,54060 \text{ \AA}$ ). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в

устройстве. Сканировали образец сканировали в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ$   $2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг (ФИГ. 98).

**Таблица 80. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы В фосфатной соли соединения I**

№	Пол. [ $\pm 0,2, ^\circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	9,7	100,0
2	20,9	91,2
3	22,8	60,4
4	13,9	60,1
5	6,9	54,1
6	9,0	52,0
7	17,3	48,8
8	16,6	41,5
9	10,7	28,9
10	11,4	27,7
11	21,4	26,0
12	19,7	25,4
13	23,3	24,7
14	24,9	23,6
15	23,1	23,3
16	17,0	22,4
17	20,2	21,4
18	22,3	18,8
19	21,5	18,8
20	28,0	17,5
21	12,3	16,3
22	22,1	14,1
23	26,6	11,3
24	23,6	11,2
25	14,2	10,0

### **С. Твердотельный ЯМР**

[00915] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы В фосфатной соли соединения I (ФИГ. 101) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 38.

**Таблица 81. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР соединения I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	147,7	46,7
2	145,6	49,1
3	144,2	43,6
4	143,4	44,2
5	142,1	48,5
6	135,3	65,4
7	130,1	24,9

8	128,9	29,1
9	128,0	78,9
10	126,3	40,0
11	124,0	9,4
12	121,2	8,7
13	74,2	100,0
14	73,5	92,0
15	66,2	43,4
16	63,6	50,4
17	61,3	40,7
18	50,5	51,8
19	49,7	62,2
20	48,2	49,3
21	46,2	46,0
22	44,2	38,3
23	42,9	25,0
24	38,8	49,4
25	38,5	61,4
26	37,4	66,0
27	36,3	33,2
28	18,0	71,2
29	16,5	80,8

[00916] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы В фосфатной соли соединения **I** (ФИГ. 102) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 82. Кроме того, получали спектр  $^{31}\text{P}$  СРМАС ЯМР формы В фосфатной соли соединения **I** (ФИГ. 103) при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 83.

*Таблица 82. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы В фосфатной соли соединения I*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-55,2	12,5

*Таблица 83. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  СРМАС ЯМР формы В фосфатной соли соединения I*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	6,1	96,2
2	4,5	100,0

#### **Д. Термогравиметрический анализ**

[00917] Проводили термогравиметрический анализ формы В фосфатной соли соединения **I** при помощи TA5500 Discovery TGA. Сканировали образец массой порядка 1-10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 300°C при скорости нагревания

10°C/мин в токе азота. На термограмме ТГА показано минимальное уменьшение массы от температуры окружающей среды до 210°C (ФИГ. 99).

#### **Е. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00918] Проводили анализ ДСК формы В фосфатной соли соединения I при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали в программе изменение на 0,32° за 60 секунд, затем скорость нагревания 2°C в минуту до температуры 300°C. На термограмме наблюдали два эндотермических пика при 218°C и 235°C (ФИГ. 100).

#### **11. Форма С фосфатной соли соединения I**

##### **А. Способ синтеза**

[00919] Суспендировали ~20 мг формы А гидрата фосфата соединения I в 300 мкл 1,4-диоксана при 21-23°C в течение 2 недель. Центрифугировали взвесь и сушили в вакууме с получением влажного осадка при 40°C в течение 7 дней. Описывали высушенные в вакууме твердые вещества в анализе XPRD, который подтверждал получение формы С фосфатной соли соединения I.

##### **В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[00920] Получали рентгеновскую порошковую дифрактограмму формы С фосфатной соли соединения I при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в 96-лучный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг (ФИГ. 104).

*Таблица 84. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы С фосфатной соли соединения I*

№	Пол. [±0,2, °2θ]	Отн. инт. [%]
1	14,5	100,0
2	10,4	79,6
3	12,4	66,1
4	18,7	63,6
5	11,6	56,3
6	18,3	48,8
7	25,0	47,4
8	20,7	46,3
9	11,4	45,8
10	18,9	41,0



№	Пол. [ $\pm 0,2$ , ° $2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
11	25,9	37,5
12	5,8	26,5
13	19,8	25,9
14	16,0	24,5
15	15,2	24,0
16	15,7	21,6
17	8,2	20,2
18	19,6	20,1
19	20,0	19,0
20	20,5	18,5
21	14,9	18,5
22	24,6	17,4
23	22,8	17,0
24	20,9	15,1
25	11,0	13,8
26	26,5	13,2
27	23,0	11,0
28	21,2	10,3

### **С. Твердотельный ЯМР**

[00921] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы С фосфатной соли соединения I (ФИГ. 107) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 85.

*Таблица 85. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы С фосфатной соли соединения I*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	149,4	19,2
2	148,1	18,7
3	147,7	9,8
4	147,0	31,8
5	146,4	20,3
6	145,8	33,1
7	144,0	17,1
8	143,2	47,4
9	142,3	28,8
10	141,9	27,9
11	140,9	24,4
12	140,3	27,8
13	137,4	42,1
14	137,1	47,4
15	136,6	26,8
16	135,7	15,7
17	135,2	27,4

18	134,3	39,0
19	133,0	9,7
20	130,0	47,2
21	129,0	48,9
22	128,3	49,9
23	127,1	34,0
24	126,3	31,7
25	126,0	29,8
26	125,4	34,0
27	124,1	18,1
28	123,3	15,7
29	123,1	16,5
30	121,7	8,4
31	121,5	8,6
32	120,8	8,9
33	74,6	55,1
34	73,8	45,6
35	73,4	36,7
36	72,3	100,0
37	71,7	20,5
38	67,3	47,1
39	66,8	25,9
40	66,5	25,02
41	65,6	36,0
42	63,9	16,2
43	63,1	43,0
44	62,2	33,9
45	61,7	28,8
46	61,3	32,2
47	61,0	37,0
48	51,2	32,9
49	50,7	24,6
50	49,9	31,5
51	49,5	28,3
52	48,9	31,0
53	47,6	70,0
54	46,8	75,7
55	44,7	26,8
56	43,5	29,7
57	43,0	21,7
58	42,4	12,2
59	41,5	38,4
60	41,0	36,2

61	39,7	56,9
62	38,9	55,3
63	38,6	46,2
64	38,0	50,28
65	36,7	11,5
66	35,9	31,64
67	35,5	33,4
68	34,6	36,3
69	32,9	33,8
70	32,5	21,0
71	21,6	8,2
72	20,5	43,4
73	19,7	24,7
74	19,0	15,5
75	18,2	80,0
76	17,5	25,7
77	16,6	14,2

[00922] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы С фосфатной соли соединения **I** (ФИГ. 108) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 86. Кроме того, получали спектр  $^{31}\text{P}$  СРМАС ЯМР формы С фосфатной соли соединения **I** (ФИГ. 109) при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 87.

*Таблица 86. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР формы С фосфатной соли соединения I*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-56,6	5,3
2	-57,6	12,5
3	-58,3	9,3
4	-59,0	2,6

*Таблица 87. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  СРМАС ЯМР формы С фосфатной соли соединения I*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	5,3	17,3
2	4,3	100,0
3	3,2	24,9
4	2,3	29,3
5	1,5	36,3
6	0,6	7,1

#### **D. Термогравиметрический анализ**

[00923] Проводили термогравиметрический анализ формы С фосфатной соли соединения **I** при помощи TA5500 Discovery TGA. Размещали образец массой порядка 1-10

мг в открытой платиновой кювете. Устанавливали программу на нагревание от температуры окружающей среды до 300°C при скорости нагревания 10°C в минуту в токе азота. На термограмме ТГА показано уменьшение массы на 0,5% от температуры окружающей среды до 50°C, затем минимальное уменьшение массы до 200°C (ФИГ. 105).

#### **Е. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00924] Проводили анализ ДСК формы С фосфата соединения I при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали в программе изменение на 0,32° за 60 секунд, затем скорость нагревания 2°C в минуту до температуры 300°C. На термограмме наблюдали два эндотермических пика при 113°C и 184°C (ФИГ. 106).

### **12. Смесь кристаллических форм фосфатной соли соединения I**

#### **А. Способ синтеза**

[00925] В реактор помещали 1 экв. моногидрата свободной формы соединения I, затем 5 об. 2-Ме-ТГФ. Начинали перемешивать при 20°C. Повышали температуру до 30°C и в реакторе получали прозрачный раствор. В отдельном контейнере разбавляли 1,06 экв. 85 масс.% фосфорной кислоты в 2,7 об. 2-Ме-ТГФ. Затем в реактор медленно добавляли раствор фосфорной кислоты в течение 2 часов. Добавляли дополнительную порцию 2 об. 2-Ме-ТГФ для получения более тонкодисперсной взвеси. Охлаждали конечную взвесь до 20°C за 2 часа, затем выдерживали в течение ночи и фильтровали в вакууме. Промывали полученный влажный осадок 2 об. 2-Ме-ТГФ. Сушили влажный осадок в вакууме в токе азота при 50°C с получением смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения I.

#### **В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[00926] Получали рентгеновскую порошковую дифрактограмму смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения I при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг (ФИГ. 110).

**Таблица 88. Список пиков на дифрактограмме XRPD смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения I**

№	Пол. [ $\pm 0,2, \text{ }^\circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	14,8	100,0
2	10,6	90,2
3	20,3	77,1

4	21,0	70,3
5	13,3	69,1
6	21,9	65,9
7	8,8	56,9
8	14,9	55,0
9	20,0	38,7
10	18,1	37,5
11	7,3	36,9
12	20,8	36,7
13	26,8	36,5
14	9,0	32,7
15	18,3	29,7
16	27,1	29,4
17	22,4	27,2
18	18,9	25,4
19	16,1	24,9
20	24,8	23,3
21	22,7	23,0
22	23,9	22,2
23	14,6	22,0
24	3,7	20,8
25	15,4	20,2
26	23,6	20,1
27	17,8	18,5
28	25,8	17,8
29	8,6	14,9
30	12,4	14,3
31	10,0	12,6
32	19,3	12,4
33	24,4	11,5
34	21,2	11,3
35	28,5	10,1

### **С. Твердотельный ЯМР**

[00927] Спектр  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** (ФИГ. 113) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 89.

*Таблица 89. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения I*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	146,3	28,6
2	145,8	6,8
3	144,4	15,3
4	142,9	55,4

5	141,8	12,8
6	141,3	9,8
7	140,4	31,9
8	140,0	22,6
9	130,1	17,6
10	129,1	34,7
11	127,6	33,2
12	126,8	30,3
13	124,2	4,4
14	121,3	3,2
15	74,1	11,3
16	73,4	100,0
17	66,8	24,4
18	65,9	18,2
19	65,0	11,5
20	64,2	35,6
21	63,5	22,7
22	50,7	30,0
23	48,2	38,0
24	47,9	39,4
25	45,4	33,2
26	43,9	29,5
27	40,9	6,8
28	38,6	34,5
29	37,8	41,9
30	37,4	45,3
31	15,8	60,2
32	15,7	63,4

[00928] Спектр  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** (ФИГ. 114) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 90. Кроме того, получали спектр  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** (ФИГ. 115) при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 91.

**Таблица 90. Список пиков на спектре  $^{19}\text{F}$  MAS ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-54,2	12,5
2	-57,0	12,3

**Таблица 91. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения I**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
--------	------------------------	----------------------

1	6,4	25,2
2	5,0	50,7
3	4,0	100,0
4	3,5	40,0

#### **Д. Термогравиметрический анализ**

[00929] Проводили термогравиметрический анализ смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** при помощи TA5500 Discovery TGA. Сканировали образец массой порядка 1-10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. На термограмме TGA показано постепенное уменьшение массы на 0,9% от температуры окружающей среды до 200°C (**ФИГ. 111**).

#### **Е. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00930] Проводили анализ дифференциальной сканирующей калориметрии смеси кристаллических форм фосфатной соли соединения **I** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали в программе изменение на 0,32° за 60 секунд, затем скорость нагревания 2°C в минуту до температуры 300°C. На термограмме наблюдали один эндотермический пик при 237°C (**ФИГ. 112**).

#### **Пример 3: Синтез соединения II**

97. 1. Получение синтетических предшественников соединения **II**

##### ***Получение S1***

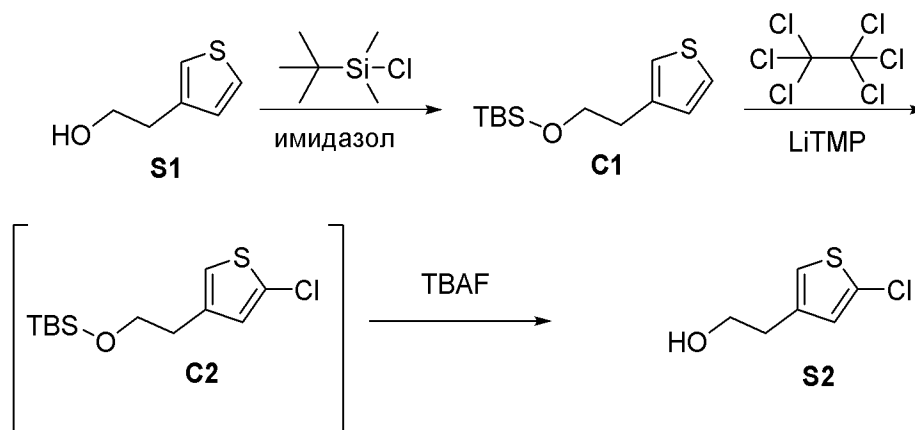
2-(3-тиенил)этанол (**S1**)



[00931] Получали 2-(3-тиенил)этанол (**S1**) из коммерческих источников.

##### ***Получение S2***

2-(5-хлор-3-тиенил)этанол (**S2**)



*Стадия 1. Синтез трет-бутил-диметил-[2-(3-тиенил)этокси]силана (C1)*

[00932] В раствор 2-(3-тиенил)этанола **S1** (18 г, 140,4 ммоль) в ДМФА (100 мл) последовательно добавляли имидазол (12 г, 176,3 ммоль) и *трет*-бутилхлордиметилсилан (24 г, 159,2 ммоль). Необязательно, в спирт можно вводить защитные группы трифенильного (тритильного) простого эфира или другие подходящие защитные группы спирта. Наблюдали выделение теплоты. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь МТБЭ (500 мл) и промывали водой (200 мл), 0,5 н. HCl (200 мл), водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл). Сушили органический слой, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли органический слой в гептане и пропускали через пробку с силикагелем, промывали 1-5% смесями МТБЭ/гептан. Удаляли растворитель с получением *трет*-бутил-диметил-[2-(3-тиенил)этокси]силана **C1** (34 г, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,28-7,13 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 3,80 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), - 0,00 (s, 6H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил[2-(5-хлор-3-тиенил)этокси]диметилсилана (C2)*

[00933] В раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (36 мл, 213,3 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл), охлажденный до 0°C, добавляли раствор гексилития (92 мл, 2,3 М, 211,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при -78°C. В реакционную смесь добавляли раствор *трет*-бутил-диметил-[2-(3-тиенил)этокси]силана **C1** (34 г, 138,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) в течение 20 минут. Перемешивали реакционную смесь при -30°C в течение 45 минут. Охлаждали реакционную смесь до -78°C и по частям добавляли 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтан (54 г, 228,1 ммоль). На указанной стадии необязательно можно использовать и другие источники электрофильного хлорида. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (125 мл), разбавляли смесь водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (500 мл) и повторно экстрагировали EtOAc (100 мл). Промывали объединенные органические слои 0,5 н. HCl (200 мл), водой (300 мл) и соевым раствором (200 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, трет-бутил[2-(5-хлор-3-тиенил)этокси]-диметилсилана **C2**.

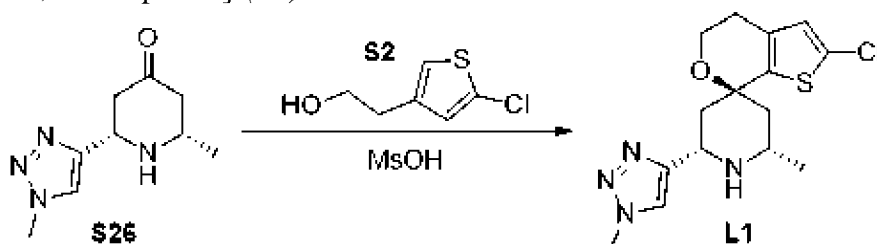
*Стадия 3. Синтез 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола (S2)*

[00934] В раствор трет-бутил[2-(5-хлор-3-тиенил)этокси]диметилсилана **C2** (12,5 г, 42,89 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (120 мл) добавляли TBAF (63 мл, 1 М в ТГФ, 63,00 ммоль). Указанные условия можно регулировать в зависимости от природы защитной группы спирта. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли реакционную смесь в EtOAc (400 мл) и воде (400 мл). Разделяли слои и экстрагировали органический слой EtOAc (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (4,5 г, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,82 (d, *J*=0,9 Гц, 2H), 3,89-3,71 (m, 2H), 2,79 (t, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,05 (s, 1H). ЖХМС *m/z* 162,91 [M+H]<sup>+</sup>.



**Получение L1**

(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (L1)



[00935] В раствор (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (1380 мг, 7,11 ммоль, получали **способом А**) в ДХМ (30 мл) добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (1100 мкл, 8,894 ммоль), затем MsOH (3 мл, 46,23 ммоль). Нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации в течение 90 минут, после чего охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию 2 н. NaOH до достижения pH 14. Разбавляли смесь ДХМ (20 мл) и отделяли органический слой, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-25% 20% смеси MeOH/ДХМ в ДХМ) приводила к получению продукта, (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **L1** (1162 мг, 48%), в виде бледно-желтого маслянистого вещества при отношении >8:1. Было определено, что наблюдаемый неосновной изомер представлял собой энантиомер **L1**, так как **S26**, полученное **способом А**, содержит небольшие количества другого цис-изомера. Следует отметить, что относительная стереохимия **L1** была присвоена в рамках исследований ЯЭО-ЯМР. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,42 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,41 (dd, *J*=11,8, 2,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,30 (ddt, *J*=12,7, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 2,70-2,49 (m, 2H), 2,35 (dt, *J*=13,6, 2,6 Гц, 1H), 2,06 (dt, *J*=13,7, 2,5 Гц, 1H), 1,79 (dd, *J*=13,6, 11,8 Гц, 1H), 1,42 (dd, *J*=13,7, 11,3 Гц, 1H), 1,31-1,19 (m, 1H), 1,12 (d, *J*=6,4 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 339,0 [M+H]<sup>+</sup>.

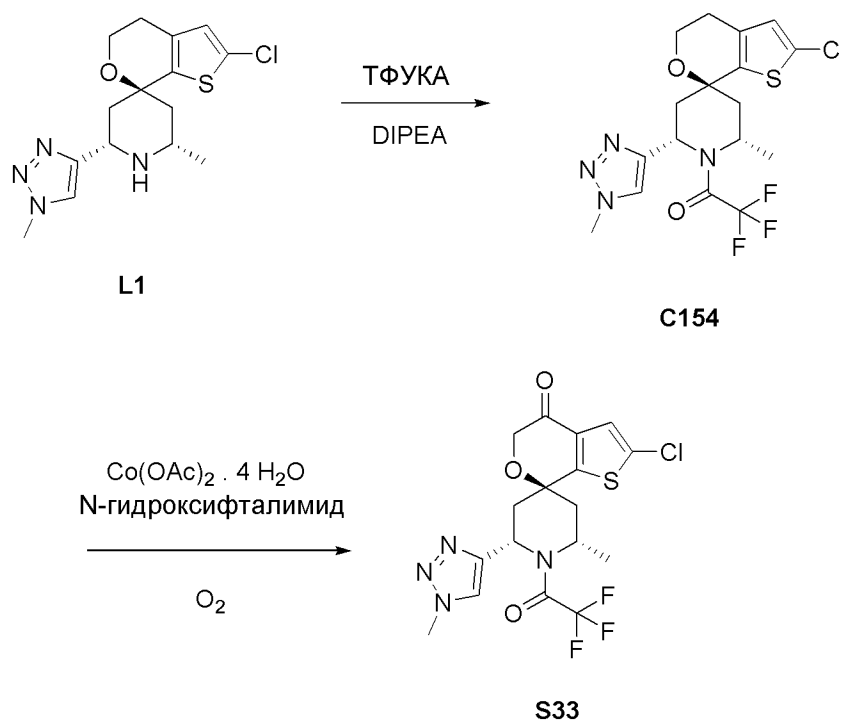
**Альтернативный пример получения L1 (соль HCl)**

Гидрохлоридная соль (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (**L1**)

[00936] К (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ону **S26** (205 мг, 1,055 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (150 мкл, 1,213 ммоль), затем MsOH (300 мкл, 4,623 ммоль). Нагревали смесь до температуры обратной конденсации в течение 10 минут, после чего охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию 2 н. NaOH до достижения pH 14. Разбавляли смесь ДХМ (5 мл) и отделяли органический слой, и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-25% 20% смеси MeOH/ДХМ в ДХМ) приводила к получению продукта, который сразу же растворяли в минимальном количестве ДХМ и обрабатывали HCl (100 мкл, 4 М в диоксане, 0,4000 ммоль). Концентрировали смесь в вакууме и перегоняли остаток в виде азеотропа с ДХМ (5 мл), и сушили с получением (2'S,6'S,7S)-2-

хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (гидрохлоридная соль) **L1** (171,6 мг, 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,46 (s, 1H), 9,24 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (t,  $J=11,1$  Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (t,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,61 (t,  $J=5,3$  Гц, 2H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,25 (d,  $J=15,1$  Гц, 1H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,29 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H). ЖХМС  $m/z$  339,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Получение S33



*Стадия 1. Синтез 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C154)*

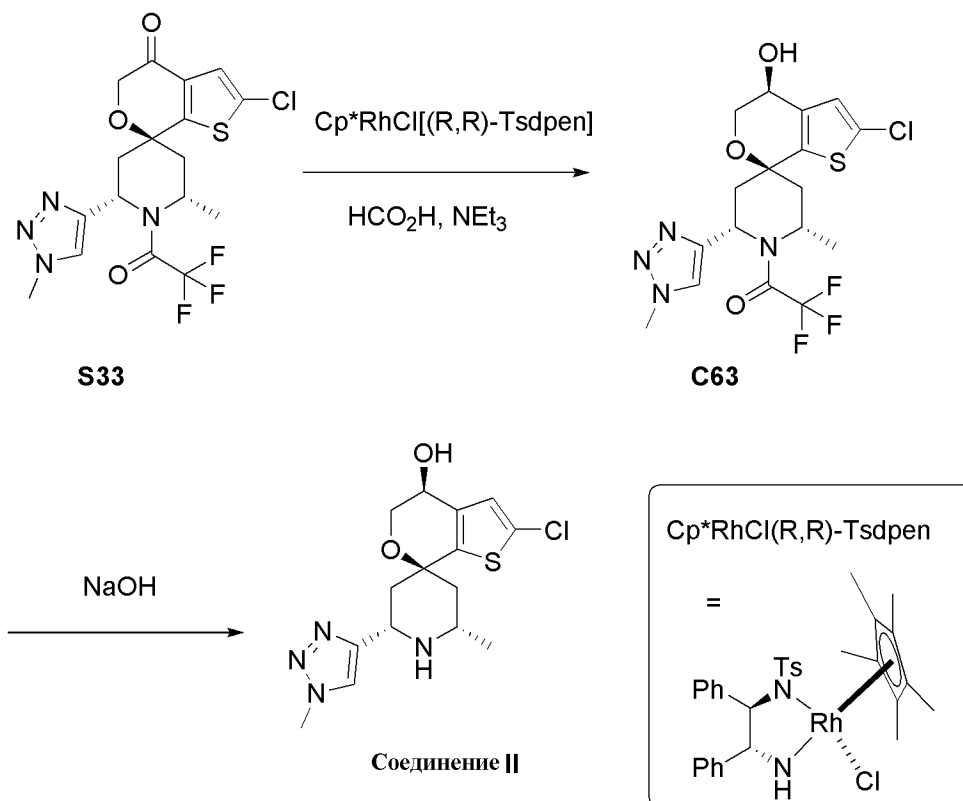
[00937] В смесь (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **L1** (15,0 г, 43,82 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 57,41 ммоль) в ДХМ (150 мл), охлажденную до 3°C, добавляли TFA (6,4 мл, 46,04 ммоль). Через 5 минут гасили реакцию в смеси при помощи 1 н. HCl (100 мл) и разделяли фазы. Промывали органический слой солевым раствором (100 мл), сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Суспендировали твердое вещество в МТБЭ (100 мл) и нагревали до температуры обратной конденсации. Через 30 минут охлаждали смесь до 0°C и еще через 10 минут отфильтровывали вещество и промывали дополнительным количеством холодного МТБЭ. Сушили продукт с получением 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C154** (15,532 г, 81%). ЖХМС  $m/z$  расчет 435,18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 2. Синтез (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она (S33)*

[00938] В смесь 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидроотиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (**C154**) (4,5 г, 10,24 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляли N-гидроксифталиимид (1,2 г, 7,36 ммоль) и тетрагидрат диацетата кобальта (II) (550 мг, 0,216 ммоль), а затем трижды продували смесь в вакууме кислородом из баллона. Нагревали смесь до 45°C и перемешивали в течение 18 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь ДХМ, водой и насыщенным бикарбонатом натрия, затем экстрагировали ДХМ (3×150 мл) и собирали, пропуская через фазовый сепаратор. Сушили органический слой Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S33** (3,50 г, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,44 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,34 (dd, J=15,1, 6,2 Гц, 1H), 2,78 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 2,70-2,43 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,27 (d, J=7,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 449,12 [M+H]<sup>+</sup>.

## 98. 2. Синтез соединения II

Аморфный (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидроотиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (соединение II)



Стадия 1. Синтез 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидроотиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (**C63**)

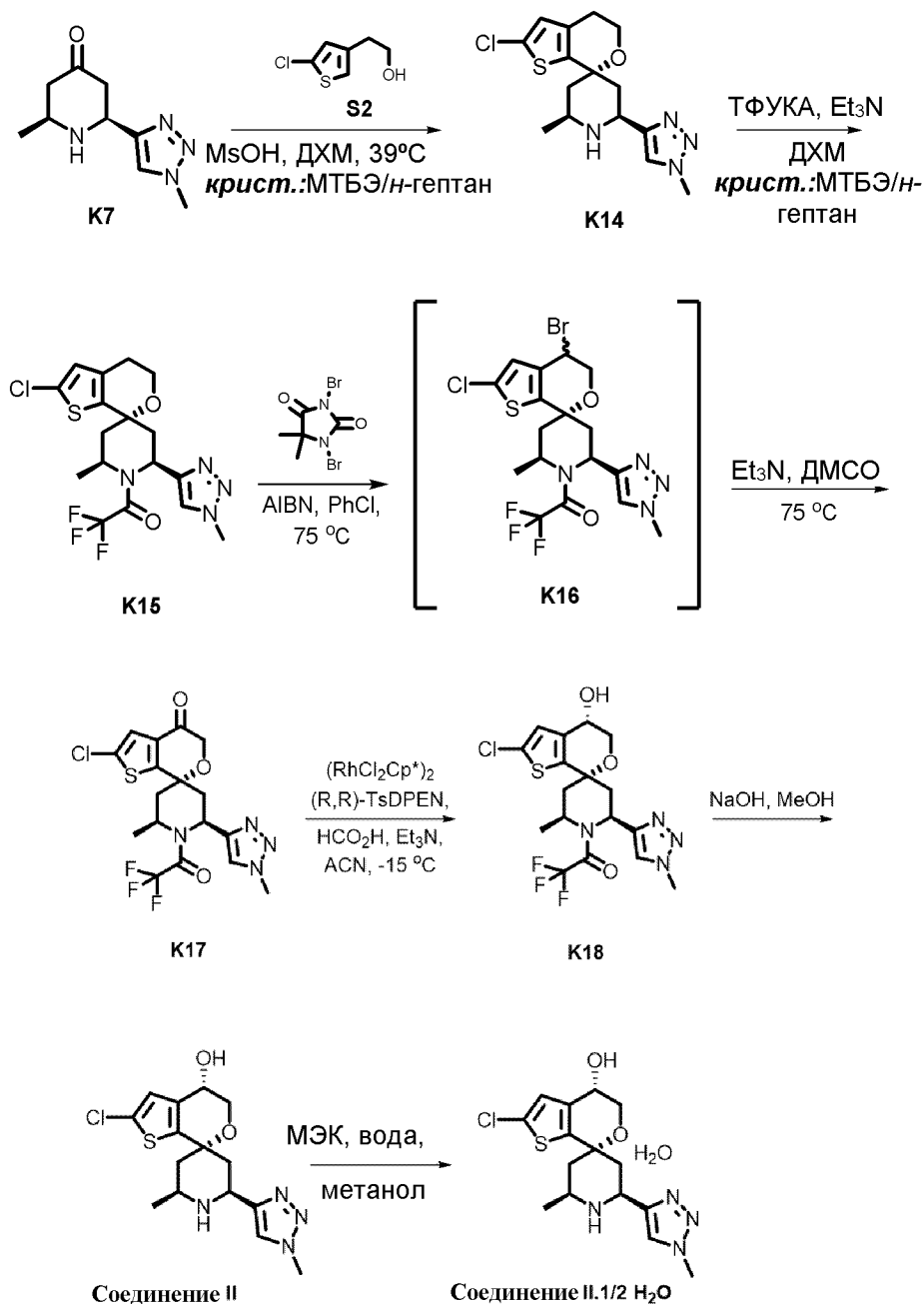
[00939] К (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-ону **S33** (3,5 г, 7,025 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли раствор тетрахлорида 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентан-родия (2+) (24 мг, 0,03821 ммоль) и N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (27 мг, 0,074 ммоль) в ДХМ (7 мл), затем раствор муравьиной кислоты (1,4 мл, 37,11 ммоль) и триэтиламин (2,1 мл, 15,07 ммоль). К колбе присоединяли пустой баллон для захвата отходящего газообразного побочного продукта CO<sub>2</sub>. Через два часа промывали смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия (150 мл). Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Очистка на силикагеле (колонка: 120 г силикагеля, градиент: 0-45% EtOAc в гептане) приводила к получению 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C63** в виде бледной беловатой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,46 (dt, *J*=9,1, 3,1 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,03-3,80 (m, 2H), 3,10 (dd, *J*=15,1, 7,3 Гц, 1H), 2,65 (ddd, *J*=15,1, 8,1, 2,2 Гц, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,08 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 1,40-1,19 (m, 3H). ЖХМС *m/z* 451,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[00940] Следует отметить, что стереохимию спирта **C63** присваивали в соответствии с исследованиями ЯЭО-ЯМР и литературными данными о реакциях восстановления с применением указанной системы катализатора и лиганда. (Справочная литература: New Chiral Rhodium and Iridium Complexes with Chiral Diamine Ligands for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones. Kunihiko Murata, Takao Ikariya, and Ryoji Noyori. The Journal of Organic Chemistry 1999 64 (7), 2186-2187).

Стадия 2. Синтез (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (соединение **II**)

В раствор 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C63** (3,33 г, 100%) в MeOH (50 мл) добавляли NaOH (40 мл, 2 М, 80,00 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C. Через 40 минут разбавляли смесь насыщенным водным хлоридом аммония до pH 10 (примерно 50 мл) и экстрагировали МТБЭ (5×100 мл) и этилацетатом (1×75 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Помещали остаток в EtOH и разделяли (3x) с получением белого твердого вещества. Переносили твердое вещество в пробирку и сушили в вакууме при 55°C в течение ночи с получением аморфного (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (соединение **II**) (2,1817 г, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,46 (t, *J*=3,8 Гц, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,04 (dd, *J*=12,2, 3,6 Гц, 1H), 3,81 (dd, *J*=12,2, 4,1 Гц, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 2,39 (dt, *J*=13,8, 2,6 Гц, 1H), 2,17 (dt, *J*=13,7, 2,6 Гц, 1H), 1,71 (dd, *J*=13,9, 11,9 Гц, 1H), 1,45 (dd, *J*=13,7, 11,4 Гц, 1H), 1,16 (d, *J*=6,4 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 355,03 [M+H]<sup>+</sup>.

**Получение формы А гемигидрата свободной формы соединения II**



[00941] **Стадия 1.** Обрабатывали раствор **K7** (4153 г, 1 экв., чистота 81,11% согласно кЯМР, 21,53 ммоль, 1 экв.) и **K8** (3651 г, 22,45 ммоль, 1,05 экв.) в дихлорметане (33,2 л, 8 об.) метансульфокислотой (14384 г, 149,7 моль, 7 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Грели полученную смесь при  $40^\circ\text{C}$ . Через 14 часов анализ показывал израсходование  $>99\%$  **K7**. Охлаждали реакционную смесь до  $10^\circ\text{C}$  и доводили pH до 10 при помощи 4 н. гидроксида натрия (40 л). Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия (1,5 кг) и упаривали при пониженном давлении при  $25^\circ\text{C}$  с получением неочищенного **K14** в виде беловатого твердого вещества (8,1 кг). Суспендировали полученное твердое вещество в метил-*трет*-бутиловом эфире (22 л), перемешивали при  $10^\circ\text{C}$  в течение 2,5 часа, а затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре метил-*трет*-бутиловым эфиром (4 л) и

сушили в вакууме, продувая азотом, при 20°C в течение 18 часов с получением 5950 г очищенного **K14** (выход 96,8%).

[00942] **Стадия 2.** Охлаждали раствор **K14** (5937 г, 17,52 моль, 1 экв.) и *N, N*-диизопропилэтиламина (3967 мл, 22,78 моль, 1,3 экв.) в дихлорметане (59 л, 10 об.) до 0-5°C и обрабатывали ангидридом трифторуксусной кислоты (2680 мл, 19,27 моль, 1,1 экв.) в течение 40 минут, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 14°C. Перемешивали полученную реакционную смесь при 0-10°C. Через 2 часа анализ ВЭЖХ показывал >99,5% конверсии. Охлаждали реакционную смесь до 5°C и разбавляли насыщенным соевым раствором (27 л). Доводили pH полученной смеси до 10 при помощи 6 н. раствора гидроксида натрия (5 л), поддерживая температуру ниже 12°C. Перемешивали полученную смесь в течение 20 минут, затем разделяли слои. Последовательно промывали органический слой 2 н. HCl (3×22 л), водой (3×22 л) и соевым раствором (22 л), затем сушили над сульфатом натрия (1 кг) и упаривали при пониженном давлении при 30°C с получением неочищенного **K15** (7519 г). Суспендировали неочищенное вещество в смеси метил-*трет*-бутилового эфира (16 л) и *n*-гептана (8 л) при 50°C в течение 5 часов, затем охлаждали до 20°C в течение 5 часов. После 18-часового перемешивания при 20°C фильтровали суспензию. Промывали осадок на фильтре смесью метил-*трет*-бутилового эфира (8 л) и *n*-гептана (4 л), затем сушили в вакууме, продувая азотом, при 20°C в течение 18 часов с получением 6824 г **K15** (выход 94,1%).

[00943] **Стадии 3 и 4.** Барботировали суспензию **K15** (5879 г, 13,52 моль, 1 экв.), азобисизобутиронитрила (178 г, 1,082 моль, 0,08 экв.) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (2900 г, 10,14 моль, 0,75 экв.) в хлорбензоле (41,2 л, 7 об.) азотом в течение 20 минут в 100 л стеклянном реакторе с рубашкой. Затем нагревали реакционную смесь до 70°C. Через 30 минут анализ ВЭЖХ показывал >99% конверсии в **K16**. Охлаждали реакционную смесь до 45°C, обрабатывали безводным диметилсульфоксидом (41,2 л, 7 об.) и триэтиламино (9,42 л, 67,55 моль, 5 экв.) и грели при 65°C. Через 12 часов анализ ВЭЖХ показывал полное израсходование **K16**. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и делили на две равные половины. Обработывали каждую половину ледяной водой (22 л), поддерживая температуру ниже 15°C, затем экстрагировали этилацетатом (2×20 л). Экстрагировали водные слои этилацетатом (18 л). Промывали объединенные органические слои водой (2×24 л), соевым раствором (24 л), сушили над безводным сульфатом натрия (2 кг), затем упаривали при пониженном давлении при 50°C с получением полутвердого остатка, который выпаривали совместно с метанолом (2×4 л) при 50°C с получением неочищенного продукта (6,65 кг) в виде темно-коричневого твердого вещества. Растирали остаток с метанолом (32 л) при 65°C в течение 5 часов, охлаждали до 15°C в течение 5 часов, затем фильтровали с получением 3643 г **K17**. Растирали полученное твердое вещество со смесью 1:2 ацетона и метанола (18 л) при 65°C в течение 5 часов, охлаждали до 20°C в течение 5 часов, затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре смесью 1:2 ацетона и метанола (2×3 л), затем метанолом (3 л) при 20°C. Сушили продукт в атмосфере с конвективными потоками азота при 20°C в течение 18 часов с получением 2780 г **K17** (выход 45,8%).

[00944] **Стадия 5.** Перемешивали раствор *N*-[(1*R*,2*R*)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (22,1 г, 0,06 моль, 0,01 экв.) и димера дихлор-(1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-2,4-диен-1-ил)родия (18,26 г, 0,03 моль, 0,005 экв.) в ацетонитриле (12 л) в течение 30 минут при 20°C, затем охлаждали до -5°C. Добавляли полученный раствор в суспензию **K17** (2704 г, 6,024 моль, 1 экв.) в ацетонитриле (16 л) и смеси муравьиной кислоты (1,25 л, 33,13 моль, 5,5 экв.) и триэтиламина (1,85 л, 13,25 моль, 2,2 экв.) (предварительно смешанной и охлажденной до 0°C) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 0°C и отслеживали прохождение взаимодействия путем ВЭЖХ. Через 31 час анализ ВЭЖХ показывал >99,9% конверсии в **K18**. Разбавляли реакционную смесь раствором бикарбоната натрия (2,1 кг) в воде (30 л). Перемешивали полученную смесь в течение 15 минут при 10°C, затем нагревали до 15°C и разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (12 л). Перемешивали полученную смесь в течение 15 минут при 15°C. Разделяли слои и экстрагировали водный слой метил-*трет*-бутиловым эфиром (12 л). Последовательно промывали объединенные органические слои 1н. HCl (2×11 л) и соевым раствором (2×11 л). Во время второй промывки соевым раствором доводили pH слоя в соевом растворе до ~8 твердым бикарбонатом натрия (288 г). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия (2 кг) и упаривали при пониженном давлении с получением 3,4 кг неочищенного **K18**. Обработывали раствор неочищенного **K18** в метил-*трет*-бутиловом эфире (35 л) SiliaMetS DMT (1,7 кг) при 20°C в течение 18 часов, затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре метил-*трет*-бутиловым эфиром (5 л). Обработывали объединенные фильтраты SiliaMetS DMT (1,7 кг, 0,5 об.), проводя 3 последовательных цикла при 50°C в течение 5 часов. Охлаждали смесь до 20°C между процедурами обработки и фильтровали. Упаривали фильтрат после конечного растирания при 45°C при пониженном давлении с получением 2,4 кг **K18** (выход 68,9%).

[00945] **Стадия 6.** Обработывали раствор **K18** (1785,8 г (с поправкой на чистоту, определенную путем ЯМР), 3,96 моль) в метаноле (12,5 л, 7 об.) при 20°C при помощи 6 н. гидроксида натрия (5,0 л, 29,71 моль, 7,5 экв., предварительно охлажденный до 5°C), который добавляли 4 равными частями в течение 20 минут, в 100 л стеклянном реакторе с рубашкой. Перемешивали полученный раствор при 40°C. Через 1,5 часа анализ ЖХ-МС показывал >99,9% конверсии. Охлаждали реакционную смесь до 5-10°C и доводили pH до 10-11 при помощи 6 н. HCl (4 л). Частично упаривали реакционную смесь при пониженном давлении при 37°C для удаления метанола. Разбавляли смесь изопропилацетатом (18 л) и водой (2 л). Нагревали полученную суспензию до 46°C с получением прозрачных фаз. После перемешивания в течение 15 минут при 46°C разделяли слои. Экстрагировали водный слой изопропилацетатом (10 л) при 40°C. Промывали объединенные органические слои полунасыщенным соевым раствором (10 л), затем водой (5 л) при 40°C. Выпаривали органический слой при пониженном давлении при 40°C досуха с получением 1298 г неочищенного соединения **II** (выход ~92%).

[00946] **Стадия 7.** Упаривали соединение **II** (1207 г, 3,4 моль (с поправкой на чистоту ~90% согласно <sup>1</sup>H ЯМР), 1 экв.) совместно с метилэтилкетонем (4 л) при 40°C при

пониженном давлении. Растворяли остаток в метилэтилкетоне (6 л) и фильтровали (поры ~8 мкм). Помещали фильтрат в реактор совместно с водой (40 мл, 2,2 моль, 0,65 экв.). Нагревали полученный раствор до 60-62°C. В горячий раствор добавляли н-гептан (6 л, 5 об.) в течение часа, поддерживая температуру 60-62°C. Вносили в полученную смесь затравку (1 г, ~0,1 масс.%) и грели при 62°C в течение часа. Охлаждали полученный раствор до 20°C в течение 5 часов. После перемешивания при 20°C в течение 18 часов фильтровали суспензию через фильтровальную бумагу Whatman # 113 при 20°C. Промывали осадок на фильтре 2 равными частями смеси 4:1 н-гептана и метилэтилкетона (3 л). Сушили продукт в атмосфере с конвективными потоками азота при 20°C в течение 3 часов с получением 1091,5 г формы А гемигидрата свободной формы соединения II (соединение II.0,5 H<sub>2</sub>O) в виде белого порошка (выход 86,1%).

#### **Пример 4: Твердые формы соединения II**

*Экспериментальная процедура твердофазного ЯМР - Применяется ко всем твердым формам соединения II, описанным в настоящем документе*

Использовали спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с зондом большого диаметра, оборудованный зондом Bruker-Biospin 4 мм HFХ. Помещали образцы в 4 мм роторы из ZrO<sub>2</sub> и вращали под магическим углом (MAS), при этом, как правило, задавали скорость вращения 12,5 кГц. Измеряли время релаксации протонов в эксперименте по определению времени релаксации с использованием импульсов <sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub> насыщения-восстановления для установления надлежащего времени ожидания восстановления для экспериментов по кросс-поляризации (CP) <sup>13</sup>C и <sup>31</sup>P MAS. Измеряли время релаксации фтора в эксперименте по определению времени релаксации с использованием импульсов <sup>19</sup>F MAS T<sub>1</sub> насыщения-восстановления для установления надлежащего времени ожидания восстановления для экспериментов <sup>19</sup>F MAS. Контактное время для экспериментов с CP углерода, а также СРMAS фосфора устанавливали на 2 мс. Использовали протонный импульс CP с линейным повышением мощности (от 50% до 100%). Оптимизировали соотношение Хартмана-Хана для углерода по внешнему стандартному образцу (глицин), при этом соотношение Хартмана-Хана для фосфора оптимизировали по фактическим образцам. Все спектры для углерода, фосфора и фтора получали, проводя развязку от протонов с использованием последовательности развязки TRPM15 при напряженности поля порядка 100 кГц.

99. 1. Форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II

100. А. Способ синтеза

[00947] Взвешивали 628 мг формы А гемигидрата свободной формы соединения II в 10 мл пробирке, после чего добавляли примерно 7,6 мл 2-Ме-ТГФ. В пробирку по каплям добавляли примерно 3,7 мл 0,5 М Н<sub>3</sub>РO<sub>4</sub>, предварительно полученной путем смешения примерно 0,42 мл 6 М Н<sub>3</sub>РO<sub>4</sub> (водн.) и примерно 4,6 мл МеОН. Перемешивали содержимое пробирки при помощи вкладыша магнитной мешалки при температуре окружающей среды в течение двух дней, затем собирали твердые вещества посредством центрифугирования и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение ночи. Выделяли всего 670 мг твердых веществ (форма А гемигидрата фосфатной соли соединения II).



[00948] В качестве альтернативы, в реактор помещали 1 экв. формы А гемигидрата свободной формы соединения II, затем 8 об. 2-Ме-ТГФ. Перемешивали реакционную смесь и нагревали до 40°C. В прозрачный раствор, полученный при 40°C, вносили затравку 1 масс.% формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II. В отдельном контейнере разбавляли 1,02 экв. 85 масс.% фосфорной кислоты 0,35 об. воды, 3 об. 2-Ме-ТГФ и 0,6 об. ацетона. Затем в реактор медленно добавляли раствор фосфорной кислоты в течение 2 часов. Охлаждали полученную взвесь до 20°C в течение 5 часов. Перемешивали конечную взвесь при 20°C в течение не менее чем 2 часов, затем фильтровали в вакууме. Промывали полученный влажный осадок 3 об. 2-Ме-ТГФ. Сушили влажный осадок в вакууме в токе азота при 50°C с получением ~94% формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II.

#### 101. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00949] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ( $1,54060 \text{ \AA}$ ). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг. Дифрактограмма XRPD формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II приведена на **ФИГ. 24**, и данные сведены ниже в таблице 39.

102. Таблица 39. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II

№	Пол. [ $\pm 0,2, \circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	9,1	100,0
2	16,7	77,4
3	18,7	68,1
4	20,0	43,3
5	15,7	41,9
6	14,9	39,0
7	18,4	36,1
8	10,1	32,8
9	20,2	32,4
10	15,2	27,0
11	23,9	25,7
12	20,7	25,6
13	23,6	24,6
14	16,3	23,9
15	17,1	23,4
16	21,0	21,4
17	26,2	20,5
18	22,0	20,4

19	21,2	19,8
20	19,8	19,0
21	27,4	18,1
22	17,8	18,0
23	10,2	17,1
24	21,6	16,6
25	24,1	15,8
26	13,2	15,3
27	25,5	14,9
28	25,7	14,8
29	18,9	12,5
30	20,4	12,0
31	22,7	11,8
32	22,3	11,7
33	17,9	11,1
34	8,8	11,0
35	19,6	10,6
36	27,0	10,5
37	10,5	10,3
38	27,2	10,1

103.

**104. С. Твердотельный ЯМР**

[00950] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** (ФИГ. 25) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 26. Кроме того, получали спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** после дегидратации (ФИГ. 26) при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 40.

**Таблица 40. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	144,7	17,8
2	143,5	16,3
3	142,9	20,7
4	141,3	53,4
5	140,6	4,3
6	140,2	19,6
7	139,7	20,0
8	139,1	21,1
9	136,8	30,3
10	135,9	27,0
11	129,5	20,2
12	127,6	22,6

13	127,1	29,4
14	126,6	30,0
15	125,6	24,1
16	125,1	21,1
17	123,7	20,8
18	73,0	36,2
19	72,5	100,0
20	66,1	29,9
21	65,4	32,8
22	63,4	32,1
23	62,8	17,5
24	61,4	28,2
25	50,5	62,2
26	48,4	30,7
27	47,7	41,4
28	46,9	34,6
29	43,9	21,2
30	42,6	21,0
31	40,8	20,6
32	40,5	21,9
33	39,9	31,2
34	39,4	20,8
35	39,0	26,3
36	38,6	28,0
37	37,4	23,9
38	36,7	24,6
39	36,1	23,7
40	34,6	22,34
41	18,4	27,3
42	16,6	34,58
43	15,8	31,5
44	15,3	35,4

*Таблица 41. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР дегидратированной формы А гемигидрата фосфата соединения II*

<b>№ пика</b>	<b>Химический сдвиг [ppm]</b>	<b>Интенсивность [отн.]</b>
1	144,7	23,3
2	144,1	18,6
3	143,0	33,0
4	141,3	31,2
5	140,7	17,7
6	140,2	27,1
7	139,5	14,1
8	138,6	16,1

9	138,3	18,2
10	136,8	29,8
11	129,0	22,5
12	127,5	53,1
13	125,6	42,3
14	124,7	27,6
15	123,9	22,3
16	73,3	100,0
17	73,0	55,6
18	72,2	58,5
19	66,5	60,3
20	65,0	46,4
21	64,1	57,4
22	62,4	10,5
23	61,2	46,6
24	50,2	34,2
25	48,5	60,9
26	47,6	39,0
27	46,5	39,4
28	46,1	29,9
29	45,3	26,1
30	44,0	20,1
31	42,9	46,8
32	40,6	32,6
33	39,3	53,4
34	38,5	54,1
35	37,0	33,9
36	36,6	29,5
37	34,5	21,6
38	16,5	89,0

[00951] Спектр  $^{31}\text{P}$  СPMAS ЯМР формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** (ФИГ. 27А) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 42А. Кроме того, получали спектр  $^{31}\text{P}$  СPMAS ЯМР формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** после дегидратации (ФИГ. 27В) при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 42В.

**Таблица 42А. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  СPMAS ЯМР формы А гемигидрата фосфата соединения II**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	3,1	100,0
2	-1,1	70,6
3	-1,8	28,0

**Таблица 42В. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР дегидратированной формы А гемигидрата фосфата соединения II**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	5,6	81,9
2	4,4	100,0
3	3,2	85,0
4	3,0	96,7

105. D. Термогравиметрический анализ

[00952] Проводили термогравиметрический анализ формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II при помощи TA Discovery 550 TGA производства TA Instrument. Сканировали образец массой 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 350°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы на 2,4% от температуры окружающей среды до 150°C (ФИГ. 28).

106. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00953] Проводили ДСК формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II при помощи TA Discovery 550 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 10°C/мин до температуры 250°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показаны два эндотермических пика примерно при 123°C и 224°C (ФИГ. 29).

107. F. Подтверждение структуры монокристалла

[00954] Выращивали монокристаллы, имеющие структуру формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II, из смеси 2-Ме-ТГФ, воды и ацетона. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $_{\alpha}$  ( $\lambda=1,54178$  Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, (2008) A64, 112-122). Результаты кратко изложены ниже в таблице 43.

**Таблица 43. Подтверждение структуры монокристалла формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II**

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	9,2337(3)
b (Å)	23,4759(9)
c (Å)	38,3254(12)
$\alpha$ (°)	90

$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	8307,8(5)
Z/Z'	4/4
Температура	100 К

108. 2. Форма А гемигидрата свободной формы соединения II

109. А. Способ синтеза

[00955] В стеклянную пробирку добавляли 100 мг аморфной свободной формы соединения II. К ней добавляли 0,4 мл МЭК, твердые вещества полностью растворялись. Затем добавляли 3 мкл воды для ускорения образования гемигидрата. В полученную смесь непосредственно добавляли 0,25 мл н-гептана. После перемешивания в течение 18 часов при температуре окружающей среды отфильтровывали твердые вещества, промывая смесью 1:4 МЭК/н-гептан (об./об.), затем 100% н-гептаном. Собирали твердые вещества, сушили в вакуумной печи (60°C) в течение ночи и анализировали.

110. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00956] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг. Дифрактограмма XRPD формы А гемигидрата свободной формы соединения II приведена на **ФИГ. 30А**, и данные сведены ниже в таблице 44.

111. Таблица 44. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А гемигидрата свободной формы соединения II (комнатная температура)

№	Пол. [ $\pm 0,2, \circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	17,1	100,0
2	20,4	87,3
3	19,1	74,1
4	6,5	66,2
5	5,7	46,8
6	14,4	32,6
7	12,1	25,6
8	11,4	22,3
9	25,5	22,0
10	12,3	20,5
11	18,9	19,9
12	9,4	19,9
13	22,4	19,7
14	21,8	18,8

15	15,8	17,7
16	22,7	14,5
17	22,4	14,2
18	20,8	12,9
19	25,0	12,4
20	26,1	12,1
21	29,0	12,0
22	26,1	11,8
23	27,0	11,8
24	19,3	11,5
25	25,1	11,2
26	25,3	11,1
27	6,2	10,9
28	27,9	10,9
29	28,4	10,7
30	15,7	10,0

[00957] Кроме того, в одном испытании XRPD с переменной температурой (VT-XRPD) *in situ* было обнаружено, что для формы А гемигидрата свободной формы соединения II происходит смещение пиков при повышенной температуре. Спектры порошковой рентгеновской дифракции с переменной температурой (VT-XRPD) получали в диапазоне 30-90°C в режиме отражения на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Постепенно повышали температуру с шагом 10°C от 30°C до 90°C и выдерживали при каждой температуре в течение 1 часа, после чего собирали данные XRD. Продували камеру с образцом полученным в лаборатории азотом. Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49,725 с на шаг.

[00958] Получали три отличающихся дифрактограммы XRPD, соответственно, в диапазоне: (1) от температуры окружающей среды до 30°C; (2) 40-50°C; и (3) 60-90°C. Образец приобретал исходную форму после повторного установления равновесия при температуре и влажности окружающей среды. Спектр XRPD при температуре окружающей среды до 30°C был таким же (в пределах  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ), что и спектр XRPD, который получали при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). В таблице 45 перечислены пики, наблюдаемые в диапазоне 40-50°C, и в таблице 46 перечислены пики, наблюдаемые в диапазоне 60-90°C.

**Таблица 45. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А гемигидрата свободной формы соединения II (40-50°C)**

№	Пол. [ $\pm 0,2, ^\circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	20,1	100,0
2	19,0	85,2
3	11,3	58,1

4	5,6	56,8
5	22,3	56,2
6	25,1	45,7
7	24,8	43,1
8	27,8	42,5
9	22,1	40,3
10	17,2	32,5
11	9,5	30,8
12	11,9	29,1
13	18,7	28,0
14	15,6	23,2
15	20,9	22,6
16	6,6	22,5
17	21,9	21,6
18	23,9	21,4
19	22,6	21,2
20	29,9	20,6
21	19,6	20,1
22	30,0	19,8
23	26,6	19,7
24	25,9	19,5
25	28,9	18,4
26	26,2	17,1
27	26,9	16,3
28	27,0	16,2
29	28,7	15,6
30	19,3	15,3
31	28,3	14,5
32	14,4	12,4
33	17,8	12,3
34	25,5	11,6
35	23,4	11,0
36	23,1	11,0
37	29,4	10,9
38	24,2	10,6

*Таблица 46. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А гемигидрата свободной формы соединения II (60-90°C)*

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2 $\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	19,8	100,0
2	19,2	72,1
3	5,5	62,0
4	21,8	60,5
5	11,0	50,3
6	27,2	48,3



7	24,7	46,0
8	19,0	44,5
9	22,0	40,6
10	24,3	40,4
11	17,3	35,5
12	11,7	28,8
13	9,6	28,7
14	29,3	24,2
15	29,3	23,4
16	21,0	21,8
17	26,8	20,7
18	23,5	20,5
19	15,5	20,0
20	6,7	19,9
21	27,4	18,0
22	25,1	17,7
23	25,8	16,4
24	23,0	15,8
25	29,9	15,1
26	14,4	14,8
27	25,9	14,4
28	28,3	14,3
29	17,8	13,2
30	15,6	13,0
31	25,6	12,3
32	20,3	12,3
33	22,6	12,2

112.

### 113. С. Твердотельный ЯМР

[00959] Спектр  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР формы А гемигидрата свободной формы соединения II (ФИГ. 31) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 47.

114. Таблица 47. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР формы А гемигидрата свободной формы соединения II

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	150,9	32,6
2	147,6	38,4
3	142,7	44,5
4	140,9	47,7
5	139,8	65,2
6	133,2	56,1
7	131,9	25,5

8	124,7	42,9
9	124,2	40,7
10	123,4	27,4
11	74,6	100,0
12	67,9	58,3
13	65,0	48,6
14	64,0	39,3
15	61,9	44,1
16	49,7	48,6
17	49,4	39,6
18	48,2	38,3
19	47,4	34,0
20	46,4	42,4
21	43,9	33,0
22	43,2	28,9
23	40,3	35,4
24	38,4	41,0
25	35,8	36,3
26	22,6	70,0
27	21,9	61,5

#### 115. D. Термогравиметрический анализ

[00960] Проводили термогравиметрический анализ формы А гемигидрата свободной формы соединения **II** при помощи TA Discovery 550 TGA производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагрева 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы на 2,4% при нагревании от температуры окружающей среды до 150°C (**ФИГ. 33**).

#### 116. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00961] Проводили ДСК формы А гемигидрата свободной формы соединения **II** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагрева для нагрева образца со скоростью 10°C/мин до температуры 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показаны эндотермические пики примерно при 77°C, 107°C и 125°C (**ФИГ. 34**).

#### 117. F. Подтверждение структуры монокристалла

[00962] Выращивали монокристаллы, имеющие структуру формы А гемигидрата свободной формы соединения II из смеси хлорбензола и гексанов при 4°C. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, (2008) A64, 112-122). Результаты кратко изложены ниже в таблице 48.

**Таблица 48. Подтверждение структуры монокристалла формы А гемигидрата свободной формы соединения II**

Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1$
a (Å)	13,7571(9)
b (Å)	8,1029(5)
c (Å)	15,5760(11)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	100,220(4)
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1708,7(2)
Z/Z'	2/2
Температура	100 К

118. 3. Форма С свободной формы соединения II

119. А. Способ синтеза

[00963] Взвешивали 100 мг формы А гемигидрата свободной формы соединения II в пробирке, после чего добавляли 0,5 мл МЭК. Оставляли образец перемешиваться при 20°C на ночь и выделяли твердые вещества для анализа формы.

[00964] В качестве альтернативы, получали форму С свободной формы соединения II следующим способом:

Отмеряли 1,99 г гемигидрата свободной формы соединения II и добавляли в 50 мл реактор, оборудованный верхнеприводной мешалкой и температурным зондом. В реактор добавляли 3,98 мл этанола и 3,98 мл воды. Устанавливали температуру на 55°C. После превращения системы в прозрачный раствор в реактор добавляли 0,019 г формы С свободной формы соединения II. Добавляли 7,96 мл воды в течение 30 минут. Охлаждали систему до 20°C в течение 1,5 часа и выдерживали при указанной температуре до выделения твердого вещества для анализа.

#### 120. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00965] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне

от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг.

[00966] Дифрактограмма XRPD формы С свободной формы соединения II приведена на **ФИГ. 35**, и данные сведены ниже в таблице 49.

121. Таблица 49. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы С свободной формы соединения II (комнатная температура)

№	Пол. [ $\pm 0,2, \circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	13,0	100,0
2	21,6	98,4
3	18,5	79,0
4	17,9	65,1
5	19,8	32,1
6	15,7	32,0
7	23,6	30,5
8	11,1	26,7
9	22,0	24,3
10	26,7	24,2
11	30,6	20,3
12	15,5	14,1
13	17,7	13,4
14	26,3	13,0
15	24,0	12,9
16	17,1	12,4
17	16,5	12,2
18	23,3	12,1
19	26,8	10,9

122.

### 123. С. Твердотельный ЯМР

[00967] Спектр  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы С свободной формы соединения II (**ФИГ. 38**) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 50.

**Таблица 50. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР формы С свободной формы соединения II**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	149,3	4,2
2	144,3	4,3
3	135,0	5,3
4	130,4	0,4
5	127,2	3,4
6	124,5	4,5
7	74,0	10,0
8	66,9	6,6

9	62,0	7,4
10	49,4	5,5
11	47,8	9,6
12	37,7	4,7
13	36,8	5,8
14	149,3	4,2

124.

125. D. Термогравиметрический анализ

[00968] Проводили термогравиметрический анализ формы С свободной формы соединения II при помощи TGA Q5000 производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до 200°C (ФИГ. 36).

126. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00969] Проводили ДСК формы С свободной формы соединения II при помощи TA Instruments Discovery DSC 2500. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 10°C/мин до температуры 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показан эндотермический пик при 218°C (ФИГ. 37).

127. F. Подтверждение структуры монокристалла

[00970] Выращивали монокристаллы, имеющие структуру формы С свободной формы соединения II, из МЭК. Получали данные рентгеновской дифракции при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K<sub>α</sub> (λ=1,54178 Å) и детектором SPAD. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в таблице 51.

*Таблица 51. Подтверждение структуры монокристалла формы С свободной формы соединения II*

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	10,3436(2)
b (Å)	12,5318(2)
c (Å)	12,8136(3)
α (°)	90
β (°)	90

Кристаллическая система	Орторомбическая
$\gamma$ (°)	90
$V$ (Å <sup>3</sup> )	1660,95(6)
$Z/Z'$	4/1
Температура	298 К

[00971] Выращивали монокристаллы, имеющие форму *C* свободной формы соединения **II**, из МЭК. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}_\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å) и детектором SPAD. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в **таблице 52**.

**Таблица 52. Подтверждение структуры монокристалла формы *C* свободной формы соединения **II****

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
$a$ (Å)	10,2855(5)
$b$ (Å)	12,4759(6)
$c$ (Å)	12,6494(6)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
$V$ (Å <sup>3</sup> )	1623,18(14)
$Z/Z'$	4/1
Температура	100 К

128.

129. 4. Форма *A* свободной формы соединения **II**

130. А. Способ синтеза

[00972] Получали форму *A* свободной формы соединения **II** путем десольватации сольвата с MeOH в вакуумной печи при 40°C в течение ночи или более долгого срока и выделения твердых веществ для анализа формы.

**131. В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[00973] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг.

[00974] Дифрактограмма XRPD формы *A* свободной формы соединения **II** приведена на **ФИГ. 60**, и данные сведены ниже в **таблице 53**.

132. Таблица 53. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А свободной формы соединения II

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , ° $2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	9,1	100,0
2	16,6	91,2
3	11,7	76,6
4	13,9	54,7
5	22,1	53,3
6	20,5	51,0
7	14,1	50,5
8	18,3	49,2
9	24,4	34,7
10	17,3	32,4
11	23,2	29,2
12	10,6	25,6
13	22,7	25,5
14	23,5	24,5
15	23,8	21,7
16	8,3	19,2
17	27,2	18,4
18	23,6	18,2
19	18,0	13,3
20	15,5	13,1
21	26,0	10,5

133.

#### 134. С. Твердотельный ЯМР

[00975] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы А свободной формы соединения II (ФИГ. 61) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 54.

*Таблица 54. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы А свободной формы соединения II*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	147,4	54,3
2	143,6	55,2
3	134,1	63,6
4	128,8	49,0
5	123,4	46,0
6	74,0	100,0
7	68,3	75,1
8	62,0	83,0
9	48,9	65,0
10	48,1	60,6
11	46,9	61,0

12	39,6	51,6
13	39,1	65,1
14	21,6	73,9

135.

136. D. Термогравиметрический анализ

[00976] Проводили термогравиметрический анализ формы А свободной формы соединения II при помощи Discovery TGA 5000 производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения TRIOS и анализировали при помощи программного обеспечения TRIOS и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до 200°C (**ФИГ. 62**).

137. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00977] Проводили ДСК формы А свободной формы соединения II при помощи TA Instruments Discovery DSC 2500. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 2°C/мин (амплитуда температурной модуляции 0,3200°C, продолжительность 60 секунд) до 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показан эндотермический пик при 130°C (**ФИГ. 63**).

138. F. Подтверждение структуры монокристалла

[00978] Получали монокристалл, имеющий структуру формы А свободной формы соединения II, получали из взвеси формы А гемигидрата свободной формы соединения II в гептане при 80°C. Получали данные рентгеновской дифракции при 209 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}_\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в таблице 55.

**Таблица 55. Подтверждение структуры монокристалла формы А свободной формы соединения II**

<b>Кристаллическая система</b>	<b>Моноклинная</b>
Пространственная группа	<i>I2</i>
a (Å)	10,0689(6)
b (Å)	8,0474(5)
c (Å)	21,7735(13)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	101,019(4)
$\gamma$ (°)	90



V (Å <sup>3</sup> )	1731,75(18)
Z/Z'	4/1
Температура (К)	209(2)

139.

140. 5. Форма В свободной формы соединения II

141. А. Синтез

[00979] Помещали форму А гемигидрата свободной формы соединения II в ротор системы тТЯМР и сушили при 80°C в печи в течение ночи. Закрывали ротор крышкой сразу после извлечения из сушильной печи для анализа.

[00980] **В. Твердотельный ЯМР.** Спектр <sup>13</sup>C CPMAS ЯМР формы В свободной формы соединения II получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта (ФИГ. 64). Пики перечислены ниже в таблице 56.

*Таблица 56. Список пиков на спектре <sup>13</sup>C CPMAS ЯМР формы В свободной формы соединения II*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	151,9	20,5
2	147,2	17,3
3	142,2	23,6
4	141,5	25,6
5	139,4	34,1
6	132,9	29,6
7	130,7	14,4
8	125,5	21,1
9	124,4	24,0
10	121,1	17,5
11	74,6	100,0
12	67,6	39,4
13	64,1	58,3
14	61,8	30,9
15	49,9	24,8
16	49,2	25,8
17	47,7	42,9
18	47,3	39,9
19	46,6	30,3
20	45,2	26,8
21	44,3	33,9
22	39,8	26,2
23	38,5	26,3
24	35,3	22,2
25	22,6	41,1
26	22,4	43,6

### С. Подтверждение структуры монокристалла

[00981] Получали монокристалл, имеющий структуру формы В свободной формы соединения II, путем выдерживания монокристалла формы А гемигидрата свободной формы соединения II в токе азота при 70°C в течение 2 часов. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K<sub>α</sub> (λ=1,54178 Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в таблице 57.

**Таблица 57: Подтверждение структуры монокристалла формы В свободной формы соединения II**

Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
a (Å)	13,3937(4)
b (Å)	8,1370(2)
c (Å)	15,9933(5)
α (°)	90
β (°)	101,1224(19)
γ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1710,28(9)
Z/Z'	2/2
Температура (К)	100(2)

142.

143. 6. Четверть-гидрат свободной формы соединения II

144. А. Синтез

[00982] Дегидратировали форму А гемигидрата свободной формы соединения II на системе ТГА в изотермическом режиме при 80°C в течение 1 часа, после чего удаляли твердое вещество, упаковывая его в ротор настолько быстро, насколько возможно. Закрывали ротор крышкой сразу после размещения твердого вещества.

### В. Твердотельный ЯМР

[00983] Анализировали одну частично дегидратированную форму А гемигидрата свободной формы соединения II на системе тТЯМР, как показано ниже на разностном спектре. Указанный частично дегидратированный гемигидрат А имел показатель z', равный 3 или 4, была показана схожая тенденция увеличения z' по сравнению с формой А гемигидрата свободной формы соединения II в соответствии с увеличенной элементарной ячейкой, обнаруженной для четверть-гидрата в анализе SCXRD. Следовательно, частично дегидратированная форма А гемигидрата свободной формы на спектре тТЯМР была идентифицирована как четверть-гидрат свободной формы соединения II.

[00984] Ниже показаны два спектра и таблицы со значениями химического сдвига. Сначала представлен спектр ~19% смеси четверть-гидрата свободной формы соединения II с формой А гемигидрата свободной формы соединения II (полученный при 275 К при вращении при 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта). Пики

показаны на **ФИГ. 65** и перечислены ниже в таблице 58. Вторым представлен спектр только четверть-гидрата (после вычитания спектра формы А гемигидрата). Пики показаны на **ФИГ. 66** и перечислены ниже в таблице 59.

*Таблица 58. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР ~19% физической смеси четверть-гидрата свободной формы соединения II с формой А гемигидрата свободной формы соединения II*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	151,8	14,8
2	151,5	15,3
3	147,5	20,1
4	142,4	23,5
5	141,1	24,5
6	139,7	31,3
7	139,5	26,4
8	133,2	23,0
9	133,0	25,7
10	131,7	11,1
11	130,9	11,3
12	125,4	17,8
13	124,7	21,6
14	124,4	25,1
15	124,0	19,6
16	123,3	15,0
17	121,1	12,5
18	74,7	52,1
19	74,4	100,0
20	67,6	35,0
21	64,5	51,4
22	63,6	23,3
23	61,8	39,7
24	50,0	30,1
25	49,7	33,6
26	48,8	23,0
27	48,2	27,7
28	47,5	41,3
29	47,2	44,3
30	46,4	30,2
31	46,2	28,0
32	44,1	50,4
33	40,2	25,6
34	38,6	21,9
35	38,2	19,4

36	36,0	17,3
37	35,3	16,0
38	23,0	27,9
39	22,5	16,5
40	22,1	64,0

*Таблица 59. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР четверть-гидрата свободной формы соединения II за вычетом формы А гемигидрата свободной формы соединения II*

<b>№ пика</b>	<b>Химический сдвиг [ppm]</b>	<b>Интенсивность [отн.]</b>
1	151,8	17,7
2	151,5	18,0
3	147,4	18,1
4	142,4	26,8
5	141,1	28,1
6	139,5	29,5
7	133,3	20,3
8	133,0	24,9
9	131,6	9,6
10	130,9	12,7
11	125,4	19,8
12	124,7	17,4
13	124,4	24,3
14	123,9	17,0
15	121,1	14,7
16	74,7	48,5
17	74,4	100,0
18	67,6	39,0
19	64,5	59,4
20	63,6	26,1
21	61,8	37,9
22	50,0	31,0
23	49,8	30,6
24	48,8	25,0
25	48,2	25,0
26	47,5	43,6
27	47,2	47,1
28	46,5	27,7
29	46,2	28,4
30	44,1	56,5
31	40,4	21,6
32	40,2	23,6
33	38,7	23,7

34	38,2	18,9
35	36,0	18,3
36	35,3	18,0
37	23,0	32,6
38	22,1	73,9

### С. Подтверждение структуры монокристалла

[00985] Получали монокристалл, имеющий структуру четверть-гидрата свободной формы соединения **II**, путем выдерживания монокристалла формы **A** гемигидрата свободной формы соединения **II** в токе азота при 40°C в течение 40 минут. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в таблице 60.

**Таблица 60: Подтверждение структуры монокристалла четверть-гидрата свободной формы соединения II**

Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1$
a (Å)	18,8543(6)
b (Å)	8,1012(2)
c (Å)	22,6144(7)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	99,143(3)
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	3410,30(17)
Z/Z'	2/4
Температура (К)	100(2)

145. 7. Смесь гидратов свободной формы соединения **II**

146. А. Способ синтеза

[00986] Помещали форму **A** свободной формы соединения **II** во влажную камеру с установленной 95% отн.вл. на 3 дня. Собирали твердое вещество и анализировали.

147. **В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[00987] Получали дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) при комнатной температуре в режиме отражения на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в держатель образца внутри влажной камеры, в которой был обеспечен точный контроль температуры и влажности в камере. Помещали систему в сборе в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2 $\theta$  с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49,725 с на шаг.

[00988] Дифрактограмма XRPD смеси гидратов свободной формы соединения **II** приведена на **ФИГ. 67**, и данные сведены в таблице 61.

148. Таблица 61. Список пиков на дифрактограмме XRPD смеси гидратов свободной формы соединения **II**

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2 $\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	22,2	100,0
2	21,6	66,4
3	8,6	51,8
4	17,0	39,7
5	24,1	33,6
6	14,6	33,2
7	24,5	29,1
8	22,6	28,6
9	16,7	23,2
10	13,7	21,8
11	3,6	20,3
12	15,9	18,0
13	28,0	16,3
14	30,4	15,7
15	22,8	15,0
16	23,1	14,8
17	20,0	14,4
18	19,9	13,7
19	27,8	13,2
20	24,7	12,9
21	30,5	12,7
22	30,0	12,5
23	17,3	12,3
24	12,2	10,6

### С. Твердотельный ЯМР

[00989] Получали моногидрат свободной формы соединения **II** путем увлажнения формы А свободной формы соединения **II** в камере с 69% отн.вл., установления равновесия в йодиде калия в течение 1-2 месяцев в статических условиях. Спектр  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения **II** (**ФИГ. 68**) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики моногидрата свободной формы соединения **II** перечислены ниже в таблице 62.

[00990] Получали дигидрат свободной формы соединения **II** путем увлажнения формы А свободной формы соединения **II** в камере с 94% отн.вл., установления равновесия в насыщенном растворе нитрата калия в течение 12 дней в статических условиях. Данная процедура приводила к получению смеси дигидрата свободной формы соединения **II** и примерно 29% формы А гемигидрата свободной формы и примерно 18% формы А свободной формы. Получали спектр  $^{13}\text{C}$  СPMAS ЯМР смеси дигидрата свободной формы

соединения II и формы А гемигидрата свободной формы соединения II, и формы А свободной формы соединения II (ФИГ. 69) при 275 К при вращении при 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики смеси перечислены ниже в таблице 63. Список пиков чистого дигидрата свободной формы соединения II (т.е. спектр за вычетом 29% формы А гемигидрата и примерно 18% формы А свободной формы) показан на ФИГ. 70 и ниже в таблице 64.

**Таблица 62. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР моногидрата свободной формы соединения II**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	147,3	43,3
2	144,4	27,6
3	143,8	31,8
4	134,1	36,8
5	133,4	33,0
6	129,0	24,1
7	126,4	23,7
8	125,8	32,2
9	123,3	23,4
10	74,5	100,0
11	68,6	41,6
12	67,4	39,8
13	62,4	68,6
14	49,0	90,3
15	47,5	33,8
16	46,6	9,8
17	45,6	32,0
18	39,1	69,0
19	37,7	35,3
20	21,7	51,1
21	21,1	42,9

**Таблица 63. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР смеси дигидрата свободной формы/формы А гемигидрата/ формы А свободной формы соединения II**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	150,7	10,6
2	147,3	46,6
3	144,5	35,2
4	143,8	10,8
5	142,6	12,7
6	140,7	12,6
7	139,6	16,7
8	133,6	41,7

9	131,8	13,6
10	128,9	9,7
11	126,6	31,2
12	125,5	37,9
13	124,5	19,5
14	124,1	17,2
15	123,3	18,7
16	74,8	68,5
17	74,5	69,2
18	68,6	17,1
19	67,8	69,8
20	64,8	18,4
21	63,8	15,6
22	62,7	57,6
23	61,8	18,0
24	49,4	100,0
25	48,2	20,1
26	47,4	23,9
27	46,3	51,9
28	45,5	14,1
29	43,8	14,0
30	43,0	12,2
31	40,3	14,8
32	39,0	25,7
33	38,2	57,1
34	37,8	53,2
35	35,7	14,6
36	22,5	22,0
37	21,5	56,3

*Таблица 64. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР дигидрата свободной формы соединения II за вычетом формы A гемигидрата свободной формы соединения II и формы A свободной формы соединения II*

<b>№ пика</b>	<b>Химический сдвиг [ppm]</b>	<b>Интенсивность [отн.]</b>
1	147,2	48,1
2	144,5	43,3
3	133,6	49,6
4	126,6	36,1
5	125,5	44,3
6	74,8	79,9
7	74,5	43,8
8	67,8	63,1
9	62,7	68,5



10	49,4	100,0
11	46,2	45,9
12	45,5	15,4
13	38,9	23,1
14	38,2	59,1
15	37,8	64,3
16	21,4	63,9

149. 8. Форма В сольвата свободной формы соединения II с EtOH

150. А. Способ синтеза

[00991] Получали форму В сольвата свободной формы соединения II с EtOH путем медленного упаривания соединения II в EtOH при 4°C.

151. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[00992] XRPD проводили при помощи Panalytical X'Pert<sup>3</sup> для порошковой XRPD в Si держателе образца с нулевым фоном. Калибровали положение 2θ относительно эталонного стандартного диска Si Panalytical. Используемые параметры перечислены в следующей таблице.

Таблица: Параметры исследования XRPD

Параметры	Режим отражения
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, $\text{K}\alpha$ $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1,544426, Отношение интенсивностей $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ : 0,50
Параметры настройки рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Фиксированная, 1/8°
Режим сканирования	Непрерывный
Диапазон сканирования (°2θ)	3-40
Время шага сканирования [с]	18,87
Размер шага (°2θ)	0,0131
Продолжительность исследования	4 мин 15 с

[00993] Дифрактограмма XRPD формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH приведена на **ФИГ. 71**, и данные сведены ниже в таблице 65.

152. Таблица 65. Список пиков на дифрактограмме XRPD сольвата соединения II с EtOH

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2θ]	Отн. инт. [%]
1*	11,6	100,0
2*	23,8	38,5
3	23,7	34,2
4*	16,6	28,6
5	17,1	27,0

6	7,6	18,7
7	23,3	14,9

153.

154. С. Термогравиметрический анализ

[00994] Проводили термогравиметрический анализ формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH при помощи TA Discovery 550 TGA производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы примерно на 9% от температуры окружающей среды до 200°C (**ФИГ. 72**).

155. D. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00995] Проводили ДСК формы В сольвата свободной формы соединения II с EtOH при помощи TA Instruments Discovery DSC 2500. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 10°C/мин до температуры 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показаны эндотермические пики примерно при 67°C и 105°C (**ФИГ. 73**).

156. 9. Сольват свободной формы соединения II с IPA

157. А. Способ синтеза

[00996] Получали сольват свободной формы соединения II с IPA путем суспендирования формы А гемигидрата свободной формы соединения II в 50/50 смеси IPA/гептан (об./об.).

### **В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[00997] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ( $1,54060 \text{ \AA}$ ). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг.

[00998] Дифрактограмма XRPD сольвата свободной формы соединения II с IPA приведена на **ФИГ. 74**, и данные сведены ниже в таблице 66.

158. Таблица 66. Список пиков на дифрактограмме XRPD сольвата свободной формы соединения II с IPA

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2 $\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	23,3	100,0
2	11,7	78,4
3	21,6	57,7
4	8,4	51,0
5	22,1	50,2
6	17,0	45,3
7	19,9	44,5
8	21,9	41,1
9	17,6	35,8
10	7,4	28,6
11	23,1	25,7
12	17,5	25,1
13	25,4	24,8
14	16,7	24,2
15	15,5	18,6
16	12,6	15,6
17	20,4	11,7
18	23,5	11,1
19	22,7	11,1
20	26,4	10,2

159.

#### 160. С. Твердотельный ЯМР

[00999] Спектр  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР сольвата свободной формы соединения II с IPA (ФИГ. 75) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 67.

*Таблица 67. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР сольвата свободной формы соединения II с IPA*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	150,9	35,2
2	147,5	78,8
3	143,0	51,7
4	140,6	34,1
5	139,6	44,7
6	135,4	38,2
7	132,9	42,7
8	131,0	34,6
9	128,3	33,1
10	125,2	38,9
11	124,8	46,3
12	123,8	45,9
13	74,9	68,4
14	74,5	100,0

15	68,3	43,5
16	67,8	26,9
17	64,6	45,3
18	63,8	46,8
19	61,7	73,8
20	49,5	99,9
21	48,9	52,3
22	48,3	46,3
23	47,4	39,0
24	46,3	43,3
25	46,0	48,1
26	43,7	35,7
27	43,0	31,6
28	40,3	40,6
29	39,9	41,4
30	38,2	44,2
31	37,6	41,9
32	35,7	38,4
33	33,3	30,6
34	30,5	14,7
35	25,3	15,1
36	24,2	28,2
37	22,4	60,0
38	22,0	66,6
39	21,7	56,8
40	15,1	40,2

161. 10. Сольват свободной формы соединения II с МЭК

162. А. Способ синтеза

[001000] Сольват свободной формы соединения II с МЭК идентифицировали как неосновную фазу при получении формы С свободной формы соединения II следующим способом:

В 500 мл реактор с рубашкой, оборудованный механической мешалкой с обратным загибом лопастей, термостатом Huber Ministat, Findenser, барботером N<sub>2</sub> и RX-10, помещали 50,07 г формы А гемигидрата свободной формы соединения II;

в реактор добавляли метилэтилкетон (250,35 мл);

устанавливали реакционную температуру 45°C и перемешивали при 300 об./мин;

добавляли 0,488 г формы А гемигидрата свободной формы соединения II в качестве затравки и выдерживали при температуре 45°C в течение 30 минут;

устанавливали реакционную температуру 20°C и охлаждали в течение 1 часа.

**В. Твердотельный ЯМР**

[001001] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР сольвата свободной формы соединения II с МЭК (ФИГ. 76) получали при 275 К при вращении с частотой 15 кГц и с использованием алмаданта в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 68.

**Таблица 68. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР сольвата свободной формы соединения II с МЭК**

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	63,3	0,2
2	39,3	0,2
3	35,7	0,2
4	35,0	0,2
5	30,0	0,1
6	23,2	0,1
7	8,2	0,2

163. 11. Сольват свободной формы соединения II с MeOH

164. А. Способ синтеза

[001002] Получали сольват свободной формы соединения II с MeOH смешением аморфной свободной формы соединения II с MeOH при концентрации 200-300 мг/мл, а затем путем упаривания на роторном испарителе.

165. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[001003] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ( $1,54060 \text{ \AA}$ ). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг.

[001004] Дифрактограмма XRPD сольвата свободной формы соединения II с MeOH приведена на ФИГ. 77, и данные сведены ниже в таблице 69.

166. Таблица 69. Список пиков на дифрактограмме XRPD сольвата свободной формы соединения II с MeOH

№	Пол. [ $\pm 0,2, \circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	24,3	100,0
2	26,3	48,0
3	13,4	31,8
4	24,4	30,0
5	16,6	29,8
6	12,0	28,0
7	24,1	26,5
8	24,2	26,3
9	21,2	24,2

10	15,8	21,3
11	8,0	20,6
12	21,1	20,4
13	16,0	18,4
14	22,9	16,8
15	23,9	11,6
16	24,6	10,9
17	19,7	10,5

167.

#### 168. С. Твердотельный ЯМР

[001005] Спектр  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH (ФИГ. 78) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 70.

*Таблица 70. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	146,9	44,7
2	144,6	49,0
3	133,6	62,1
4	127,2	46,1
5	126,6	46,7
6	74,8	100,0
7	67,7	78,7
8	62,6	78,8
9	49,8	93,3
10	46,4	49,4
11	38,1	58,5
12	37,0	55,0
13	21,2	83,1

169.

#### 170. D. Термогравиметрический анализ

[001006] Проводили термогравиметрический анализ сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH при помощи TGA Q5000 производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы на 0,87% от температуры окружающей среды до 150°C (ФИГ. 79).

#### 171. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[001007] Проводили ДСК сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH при помощи TA Instruments Discovery DSC 2500. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для

образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 10°C/мин до температуры 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показаны эндотермические пики при 79°C, 112°C и 266°C (**ФИГ. 80**).

#### 172. F. Подтверждение структуры монокристалла

[001008] Выращивали монокристаллы, имеющие структуру сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH, путем медленного выпаривания из метанола. Получали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты изложены ниже в таблице 71.

**Таблица 71. Подтверждение структуры монокристалла сольвата свободной формы соединения II с MeOH**

<b>Кристаллическая система</b>	<b>Моноклинная</b>
Пространственная группа	<i>C</i> 2
a (Å)	22,1638(10)
b (Å)	7,8126(3)
c (Å)	11,9447(5)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	114,5200(10)
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1881,78(14)
Z/Z'	4/1
Температура (К)	100(2)

#### 173. 12. Аморфная свободная форма соединения II

#### 174. A. Способ синтеза

[001009] Получали аморфную свободную форму соединения **II** способом, описанным выше в примере 3.

#### 175. B. Рентгеновская порошковая дифракция

[001010] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции при комнатной температуре (25 ± 2°C) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2 $\theta$  с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг. Дифрактограмма XRPD аморфной свободной формы соединения **II** приведена на **ФИГ. 81**.

#### 176. C. Твердотельный ЯМР

[001011] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР аморфной свободной формы соединения **II** (ФИГ. 82) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 72.

**Таблица 72. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР аморфной свободной формы соединения **II****

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	150,2	21,7
2	142,8	15,8
3	136,1	13,9
4	126,1	36,7
5	74,3	57,4
6	65,6	32,1
7	63,0	40,4
8	48,2	100,0
9	43,8	28,5
10	37,2	42,7
11	22,4	33,1

177.

178. D. Термогравиметрический анализ

[001012] Проводили термогравиметрический анализ аморфной свободной формы соединения **II** при помощи TGA Q5000 производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы на 0,7% от температуры окружающей среды до 150°C (ФИГ. 83).

179. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[001013] Проводили ДСК аморфной свободной формы соединения **II** при помощи TA Instruments Discovery DSC 2500. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 10°C/мин до температуры 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано стеклование при 78-88°C (ФИГ. 84).

180. 13. Форма А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном

181. А. Способ синтеза

[001014] Получали форму А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном путем смешения 351 мг аморфной свободной формы соединения **II** и 20 мг формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II** в смеси 3,5 мл ацетона и 0,5 мл воды.



Перемешивали образец при температуре окружающей среды в течение 3 дней, после чего выделяли твердое вещество для анализа.

[001015] В качестве альтернативы, получали смесь ацетона и воды при объемном отношении 0,984/0,016, после чего добавляли форму А гемигидрата фосфатной соли соединения II в систему растворителей при комнатной температуре с получением суспензии. После перемешивания образца в течение ночи фильтровали его с получением прозрачного насыщенного раствора. Добавляли равные количества формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II и формы С фосфата соединения II в насыщенный раствор. Дополнительно перемешивали образец в условиях окружающей среды в течение 4 дней до выделения твердого вещества для анализа.

### 182. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[001016] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ( $1,54060 \text{ \AA}$ ). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг.

[001017] Дифрактограмма XRPD формы А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном приведена на **ФИГ. 85**, и данные сведены ниже в таблице 73.

183. Таблица 73. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А сольвата фосфатной соли соединения I с ацетоном

№	Пол. [ $\pm 0,2, \circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	8,7	100,0
2	18,4	97,1
3	15,0	36,8
4	9,4	36,3
5	22,6	33,0
6	18,0	26,9
7	14,8	26,4
8	15,6	23,8
9	20,8	22,1
10	10,4	21,4
11	18,8	20,6
12	15,9	20,4
13	19,3	20,4
14	22,8	20,1
15	12,2	19,2
16	11,4	18,9
17	19,9	18,7
18	21,7	18,5

19	26,9	18,2
20	17,8	18,0
21	23,1	17,7
22	27,1	16,9
23	24,2	16,4
24	23,5	14,9
25	21,9	14,5
26	21,3	14,3
27	23,8	13,4
28	15,3	13,2
29	20,5	12,3
30	25,8	12,2
31	16,7	11,1
32	17,4	10,3
33	22,2	10,3

184.

#### 185. С. Твердотельный ЯМР

[001018] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном (ФИГ. 86) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 74.

*Таблица 74. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы А сольвата фосфатной соли соединения II с ацетоном*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	206,7	0,9
2	143,9	4,6
3	142,9	2,4
4	142,3	5,1
5	139,6	2,2
6	137,0	3,3
7	136,3	3,0
8	135,9	1,8
9	135,4	2,7
10	128,9	3,0
11	128,1	2,2
12	127,0	4,8
13	126,3	6,8
14	73,4	6,3
15	73,0	6,3
16	72,3	5,8
17	68,6	2,9
18	65,5	4,1
19	64,8	5,6
20	64,2	4,4

21	62,0	10,0
22	50,2	3,2
23	49,7	4,6
24	49,4	5,0
25	48,6	4,1
26	47,9	6,2
27	47,4	3,8
28	46,6	3,1
29	44,7	2,3
30	44,2	2,4
31	43,9	2,4
32	43,1	2,7
33	39,7	2,5
34	39,2	3,1
35	38,2	6,9
36	36,6	4,7
37	35,9	2,9
38	33,6	2,2
39	32,5	2,2
40	31,7	4,87
41	31,3	1,9
42	18,3	3,58
43	17,8	4,0
44	17,0	3,8
45	15,2	4,3

186.

#### 187. D. Термогравиметрический анализ

[001019] Проводили термогравиметрический анализ формы А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном при помощи TGA Q5000 производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы на 0,9% при нагревании от температуры окружающей среды до 200°C (**ФИГ. 87**).

#### 188. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[001020] Проводили ДСК формы А сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном при помощи TA Instruments Discovery DSC 2500. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 10°C/мин

до температуры 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показан эндотермический пик при 242°C (**ФИГ. 88**).

189. 14. Форма А фосфатной соли соединения II

190. А. Способ синтеза

[001021] Взвешивали аморфную свободную форму соединения II (30 мг) в сцинтилляционном флаконе. К ней добавляли МЭК (0,178 мл), затем 0,178 мл 0,5 М маточного раствора фосфорной кислоты (1,05 эквивалента). Получали 0,5 М раствор фосфорной кислоты, сначала разбавляя 1,974 мл 15,2 М  $H_3PO_4$  в 3,026 мл воды с получением 6 М маточного раствора, а затем разбавляя 0,417 мл 6 М маточного раствора в 4,583 мл MeOH.

[001022] Перемешивали образец при температуре окружающей среды. Осаждение начиналось через 24 часа. Через 48 часов отфильтровывали твердые вещества, промывая смесью 4:1 н-гептан/МЭК (об./об.). Затем промывали н-гептаном, в результате чего получали белый твердый порошок. Сушили полученный образец в вакуумной печи в течение 18 часов при 60°C.

191. **В. Рентгеновская порошковая дифракция**

[001023] Получали спектры рентгеновской порошковой дифракции при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ C$ ) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали образец порошка в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно  $3^\circ$  до примерно  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,0131303^\circ$  и временем сканирования 49 с на шаг.

[001024] Дифрактограмма XRPD формы А фосфатной соли соединения II приведена на **ФИГ. 89**, и данные сведены ниже в таблице 75.

192. Таблица 75. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы А фосфатной соли соединения II

№	Пол. [ $\pm 0,2, ^\circ 2\theta$ ]	Отн. инт. [%]
1	9,9	100,0
2	17,5	62,5
3	21,6	53,7
4	8,9	51,9
5	18,5	47,4
6	7,0	41,9
7	16,9	39,5
8	14,1	36,8
9	15,7	30,8
10	23,1	24,7
11	23,6	24,1

12	9,3	23,7
13	19,9	21,5
14	10,4	20,6
15	22,6	19,6
16	23,9	19,4
17	14,3	19,0
18	11,6	18,2
19	18,9	17,9
20	15,0	17,0
21	19,0	16,6
22	12,5	16,4
23	18,0	15,8
24	25,4	14,7
25	27,1	14,0
26	9,6	13,8
27	8,7	13,7
28	5,8	13,6
29	27,8	13,2
30	10,9	12,5
31	27,0	11,4
32	12,3	11,0
33	20,2	10,6
34	20,5	10,4

193.

#### 194. С. Твердотельный ЯМР

[001025] Спектр  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР формы А фосфатной соли соединения II (ФИГ. 90) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 76.

*Таблица 76. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  СРМАС ЯМР формы А фосфатной соли соединения II*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	144,1	23,6
2	143,3	27,3
3	142,5	41,6
4	141,4	35,4
5	139,9	12,2
6	136,4	45,6
7	129,1	27,0
8	126,6	55,5
9	125,9	55,2
10	72,9	100,0
11	72,1	73,9
12	68,5	14,3

13	65,4	49,0
14	64,4	64,0
15	64,1	73,5
16	62,0	78,1
17	49,4	80,1
18	48,4	49,9
19	47,6	56,8
20	46,5	42,9
21	44,2	26,3
22	43,1	37,5
23	39,7	28,7
24	38,4	55,0
25	37,4	41,9
26	36,2	47,2
27	34,4	8,2
28	33,0	24,1
29	30,6	8,7
30	17,5	63,8
31	16,2	29,7
32	14,9	45,9
33	9,3	12,4

[001026] Спектр  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР формы А фосфатной соли соединения II (ФИГ. 91 и таблица 77) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

*Таблица 77. Список пиков на спектре  $^{31}\text{P}$  CPMAS ЯМР формы А фосфатной соли соединения II*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	3,3	100,0
2	2,2	70,3
3	-0,4	37,5

#### 195. D. Термогравиметрический анализ

[001027] Проводили термогравиметрический анализ формы А фосфатной соли соединения II при помощи TGA Q5000 производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано пренебрежимо малое уменьшение массы от температуры окружающей среды до 200°C (ФИГ. 92).

#### 196. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[001028] Проводили анализ ДСК формы А фосфатной соли соединения II при помощи TA Instruments DSC Q2000. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной

алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 2°C/мин (амплитуда температурной модуляции 0,3200°C, продолжительность 60 секунд) до 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показаны эндотермические пики примерно при 228°C и 237°C (**ФИГ. 93**).

197. 15. Форма С фосфатной соли соединения II

198. А. Способ синтеза

[001029] Получали форму С фосфатной соли соединения II из взвеси формы А гемигидрата фосфатной соли соединения II в 1-бутаноле при 80°C.

199. В. Рентгеновская порошковая дифракция

[001030] XRPD проводили при помощи Panalytical X'Pert<sup>3</sup> для порошковой XRPD в Si держателе образца с нулевым фоном. Калибровали положение 2θ относительно эталонного стандартного диска Si Panalytical. Используемые параметры перечислены в следующей таблице.

Таблица: Параметры исследования XRPD

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

[001031] Дифрактограмма XRPD формы С фосфатной соли соединения II приведена на **ФИГ. 94**, и данные сведены ниже в таблице 78.

200. Таблица 78. Список пиков на дифрактограмме XRPD формы С фосфатной соли соединения II

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2θ]	Отн. инт. [%]
1	9,1	100,0
2	15,0	76,8
3	11,0	55,5

№	Пол. [ $\pm 0,2$ , °2 $\theta$ ]	Отн. инт. [%]
4	9,4	46,8
5	10,4	46,1
6	18,6	44,4
7	18,3	39,6
8	21,4	38,8
9	13,5	32,3
10	20,9	25,6
11	21,2	23,1
12	15,5	22,4
13	20,7	21,8
14	18,8	20,8
15	22,6	18,6
16	24,3	18,5
17	13,7	17,0
18	27,5	15,7
19	23,2	14,3
20	27,3	14,1
21	16,5	13,9
22	21,7	13,4
23	26,5	11,2
24	22,8	11,1

201.

### 202. С. Твердотельный ЯМР

[001032] Спектр  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы С фосфатной соли соединения II (ФИГ. 95) получали при 275 К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Пики перечислены ниже в таблице 79.

*Таблица 79. Список пиков на спектре  $^{13}\text{C}$  CPMAS ЯМР формы С фосфатной соли соединения II*

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	143,0	8,4
2	140,3	9,5
3	139,6	6,6
4	139,0	5,5
5	129,2	3,3
6	127,8	4,5
7	127,0	3,3
8	125,5	4,1
9	124,6	3,7
10	73,0	10,0
11	72,7	9,7
12	66,5	5,6
13	64,1	4,3



14	62,5	4,5
15	50,4	3,9
16	47,7	6,0
17	45,2	3,5
18	43,5	4,9
19	39,6	3,2
20	39,0	3,4
21	38,2	9,0
22	16,8	6,7
23	16,2	6,6

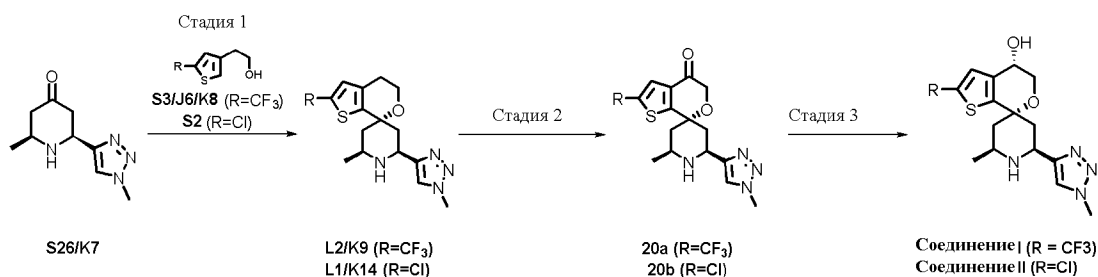
#### 203. D. Термогравиметрический анализ

[001033] Проводили термогравиметрический анализ формы С фосфатной соли соединения **II** при помощи TGA Q5000 производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы примерно на 1,6% от температуры окружающей среды до 150°C (**ФИГ. 96**).

#### 204. E. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[001034] Проводили анализ ДСК формы С фосфатной соли соединения **II** при помощи TA Instruments DSC Q2000. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу нагревания для нагрева образца со скоростью 2°C/мин (амплитуда температурной модуляции 0,3200°C, продолжительность 60 секунд) до 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показан эндотермический пик примерно при 244°C (**ФИГ. 97**).

### **Пример 5: Альтернативные способы синтеза соединения I и соединения II**



[001035] **Стадия 1 (соединение L2/K9):** Охлаждали раствор соединения **S26/K7** (70 г, 0,360 моль, 1,0 экв.) и 2-[5-трифторметил]-3-тиенил]этанола (соединение **S3/J6/K8**) (74,2 г, 0,378 моль, 1,05 экв.) в ДХМ (210 мл, 3 об.) до 5°C. В реактор помещали

метансульфоокислоту (210,6 мл, 3,24 моль, 9 экв.), поддерживая внутреннюю температуру < 30°C. Нагревали полученную реакционную смесь до 39°C. Через 18 часов анализ ВЭЖХ показывал >99% конверсию в соединение **L2/K9**. Охлаждали реакционную смесь до 30°C, добавляли ДХМ (280 мл, 4 об.) и дополнительно охлаждали до 0°C. Доводили рН до рН 10 при помощи 4 М гидроксида натрия (830 мл). Отделяли органический слой и повторно экстрагировали водную фазу ДХМ (350 мл, 5 об.). Промывали объединенные органические слои водой (350 мл, 5 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. К смеси добавляли МТБЭ (350 мл, 5 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще три раза и разбавляли 3,5 об. смеси в МТБЭ (455 мл, 6,5 об.) с получением 10 об. смеси. Нагревали взвесь до 50°C, перемешивали в течение 5 часов, затем добавляли *n*-гептан (700 мл, 10 об.) в течение 2 часов. Охлаждали полученную суспензию до 20°C в течение 5 часов и перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 1:2 смесью МТБЭ/*n*-гептан (2×140 мл, 2×2 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 103 г соединения **L2/K9** (выход 77%).

[001036] **Стадия 1 (соединение L1/K14):** В 20 л реактор с рубашкой помещали соединение **S26/K7** (500,0 г, 2,58 моль, 1,0 экв.), ДХМ (3000 мл, 6 об.) и соединение **S2** (440,1 г, 2,71 моль, 1,05 экв.). Промывали оборудование дополнительной порцией ДХМ (500 мл, 1 об.), которую помещали в реактор. Охлаждали смесь до 0°C и добавляли метансульфоокислоту (1734 г, 18,04 моль, 7,0 экв.) в течение 2,5 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Нагревали смесь до 38°C и перемешивали при указанной температуре в течение 16 часов, после чего анализ ВЭЖХ указывал на полную конверсию в соединение **L1/K14**. Охлаждали смесь до 0°C и доводили до рН 10, добавляя 4 М гидроксид натрия (3000 мл, 6 об.). Отделяли органический слой и промывали водой (2000 мл, 4,0 об.). Концентрировали полученную органическую фазу при пониженном давлении до 3,5 объема при 30°C. Добавляли МТБЭ (5000 мл, 10 об.) и концентрировали смесь до 7,0 объема при пониженном давлении при 30°C. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще два раза. Разбавляли полученную суспензию МТБЭ (1000 мл, 2 об.) с получением всего 9 объемов суспензии. Нагревали суспензию до 50°C в течение 2 часов, затем добавляли *n*-гептан (4500 мл, 9 об.) в течение 2 часов. Перемешивали суспензию при 50°C в течение 12 часов, затем охлаждали до 20°C в течение 3 часов. После перемешивания при 20°C в течение еще 2 часов фильтровали взвесь, промывали смесью 1:1 МТБЭ/*n*-гептан (1000 мл, 2,0 об.) и сушили при 50°C в вакууме в токе азота в течение 16 часов с получением 700 г соединения **L1/K14** (выход 92%). Проводили перекристаллизацию, суспендируя соединение **L1/K14** (8,2 кг) в смеси МТБЭ (41 л, 5 об.) и ДХМ (12 л, 1,5 об.) и нагревая суспензию до 55°C. Добавляли *n*-гептан (16 л, 2,0 об.) в течение 2 часов. Вносили затравочные кристаллы соединения **L1/K14** (0,05 масс.%) и перемешивали полученную взвесь в течение 1 часа при 50°C. Добавляли *n*-гептан (25 л, 3,0 об.) в течение 3 часов и перемешивали смесь при 50°C еще 1 час. Охлаждали смесь до 20°C в течение 4 часов и перемешивали при указанной температуре в течение 16 часов. Отфильтровывали твердые

вещества, промывали смесью 1:1 МТБЭ/н-гептан (16 л, 2 об.) и сушили в вакууме в токе азота при 50°C в течение 18 часов с получением 6632 г соединения **L1/K14** (выход 81% из 8,2 кг соединения **L1/K14**).

[001037] **Стадия 2. Способ А (соединение 20а):** В сосуде для выдержки растворяли соединение **L2/K9** (4,5 г, 12,1 ммоль), тетрафторборат 2,4,6-трифенилпирилия (48 мг, 0,12 ммоль, 1 мол.%) и MsOH (0,94 мл, 14,5 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (36 мл, 8 об.) при 0°C. Затем прокачивали реакционную смесь через проточный контур рециркуляции (трубка с внутренним диаметром 1/8" дюйма (3,2 мм), 10 мл, время пребывания 0,26 мин), пропуская через встроенный газожидкостный смеситель с расходом 80 стандартных кубических сантиметров/мин со смесью 1:1 сухого воздуха и N<sub>2</sub>, после чего облучали 460 нм LED при 20°C. Во время рециркуляции в сосуд для выдержки непрерывно добавляли катализатор со скоростью 6 мол.%·ч<sup>-1</sup> (общее количество добавленного катализатора составляло 13 мол.%). Через 2 часа завершали добавление катализатора и оставляли реакционную смесь для дальнейшей рециркуляции. Через 15 минут завершали облучение и анализ ВЭЖХ указывал на выход 60% анализируемого продукта. Разбавляли реакционную смесь водой (18 мл, 4 об.) и перегоняли при пониженном давлении, пока не оставалось всего 4 объемные доли. Добавляли 2-Ме-ТГФ (36 мл, 8 об.) и доводили внутреннюю температуру смеси до 10°C. Доводили pH водной фазы до 6-7 при помощи NaOH (2 М, 9,1 мл, 18,2 ммоль, 1,5 экв.), затем до 9-10 при помощи Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 М, 9,1 мл, 9,1 ммоль, 0,75 экв.). Затем нагревали смесь до 20°C при перемешивании в течение 30 минут, после чего завершали перемешивание, оставляя фазы отстаиваться не менее чем на 30 минут. Удаляли водный слой и перегоняли органическую фазу при пониженном давлении до 4,0 объема. Проводили замену 2-Ме-ТГФ на IPA путем трех процедур разбавления IPA (36 мл, 8 об.) и перегонки при пониженном давлении до 4 объемных долей. Доводили внутреннюю температуру раствора в IPA до 50°C и перемешивали не менее чем 30 минут. Добавляли MsOH (0,82 мл, 12,7 ммоль, 1,05 экв.) в течение 30 минут при 50°C и охлаждали раствор до 20°C в течение 6 часов. Перемешивали полученную взвесь при 20°C в течение 15 часов, а затем фильтровали партию в вакууме. Дважды промывали осадок на фильтре IPA (4,5 мл, 1 об.), затем сушили в вакуумной печи при 50°C в течение 18 часов до достижения постоянной массы с получением соединения **20а** (2,4 г, 41%).

[001038] **Стадия 2. Способ В (соединение 20а):** Смешивали соединение **L1/K14** (1 г, 1 экв.) с ацетатом меди (II) (0,146 г, 0,806 ммоль, 0,3 экв.), разбавляли ацетонитрилом (5,00 мл, 5 об.) и водой (5,00 мл, 5 об.) и перемешивали в атмосфере азота до образования прозрачного синего раствора. Отдельно готовили раствор персульфата аммония (2,14 г, 9,40 ммоль, 3,5 экв.) в воде (10,0 мл, 555 ммоль, 10 об.) и добавляли по каплям в раствор **соединения L1/K14**. Нагревали полученный раствор до 50°C в атмосфере азота и перемешивали в течение ночи. Затем охлаждали реакционный раствор до 20°C и добавляли изопропилацетат (10 мл, 10 об.) и 30% раствор гидроксида аммония (10 мл, 10 об.). Добавляли дополнительную порцию изопропилацетата и смешивали фазы, затем разделяли. Промывали органическую фазу смесью 30% коммерческого раствора

гидроксида аммония ( $3 \times 10$  мл,  $3 \times 10$  об.) и насыщенного раствора хлорида аммония (1 мл, 1 об.). Повторно экстрагировали объединенные водные промывочные растворы изопропилацетатом ( $2 \times 10$  мл,  $2 \times 10$  об.). Объединяли органические фазы, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Концентрировали полученный остаток из  $\text{MeCN}$ , а затем из ДХМ с получением пены, которую растворяли в ДМФА (2 мл) и очищали путем обращенно- и нормально-фазовой хроматографии с получением соединения **20a** в виде соли ТФУК (440 мг) с выходом 33%. Свободное основание соединения **20a** может быть получено путем введения соли ТФУК соединения **20a** в ДХМ, промывки 1 М  $\text{NaOH}$  (водн.) и повторной экстракции водной фазы дополнительным количеством ДХМ. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и сушили в вакууме с получением соединения **20a**.

[001039] **Стадия 2. Способ А (соединение 20b):** В сосуде для выдержки растворяли соединение **L1/K14** (4,5 г, 13,3 ммоль), тетрафторборат 2,4,6-трифенилпирилия (52,6 мг, 0,13 ммоль, 1 мол.%) и метансульфокислоту ( $\text{MsOH}$ , 1,04 мл, 16,0 ммоль, 1,2 экв.) в  $\text{MeCN}$  (36 мл, 8 об.) при  $0^\circ\text{C}$ . Затем прокачивали реакционную смесь через проточный контур рециркуляции (трубка с внутренним диаметром 1/8 дюйма (3,2 мм), 10 мл, время пребывания 0,26 мин), пропуская через встроенный газожидкостный смеситель с расходом 80 стандартных кубических сантиметров/мин со смесью 1:1 сухого воздуха и  $\text{N}_2$ , после чего облучали 460 нм LED при  $20^\circ\text{C}$ . Во время рециркуляции в сосуд для выдержки непрерывно добавляли катализатор со скоростью  $6 \text{ мол.}\% \cdot \text{ч}^{-1}$  (общее количество добавленного катализатора составляло 13 мол.%). Через 2 часа завершали добавление катализатора и оставляли реакционную смесь для дальнейшей рециркуляции. Через 15 минут завершали облучение, и анализ ВЭЖХ показывал выход 30% анализируемого продукта. Проводили обработку водными растворами и выделяли целевой продукт.

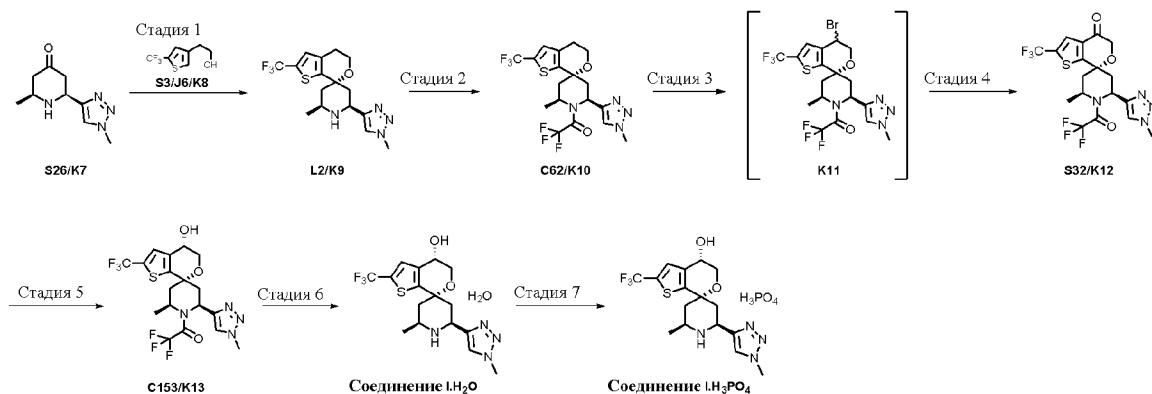
[001040] **Стадия 2. Способ В (соединение 20b):** Получали соединение **20b** способом, аналогичным описанному в примере 5, способ В на стадии 2 (соединение **20a**).

[001041] **Стадия 2. Способ С (соединение 20b):** В сосуде для выдержки растворяли соединение **1b** (1,0 г, 3,0 ммоль), тетрафторборат 2,4,6-трифенилпирилия (11,7 мг, 0,03 ммоль, 1 мол.%) и метансульфокислоту ( $\text{MsOH}$ , 0,23 мл, 3,5 ммоль, 1,2 экв.) в  $\text{AcOH}$  (28,8 мл, 28,8 об.) при  $20^\circ\text{C}$ . Затем прокачивали реакционную смесь через проточный контур рециркуляции (внутренний объем 2 мл, расход жидкости 15 мл/мин), пропуская через встроенный газожидкостный смеситель со смесью 1:1 сухого воздуха и  $\text{N}_2$  (расход газа 7,5 мл/мин), после чего облучали 450 нм LED при  $20^\circ\text{C}$ . Во время рециркуляции в сосуд для выдержки непрерывно добавляли раствор тетрафторбората 2,4,6-трифенилпирилия (140,3 мг, 0,35 ммоль, 12 мол.%) в  $\text{MeCN}$  (3,2 мл, 3,2 об.) в течение 30 минут ( $24 \text{ мол.}\% \cdot \text{ч}^{-1}$ ). После рециркуляции общей продолжительностью 45 минут завершали облучение, и анализ кЯМР показывал выход 65% анализируемого продукта. В соответствии с ожиданиями процедуры обработки и выделения соединения **20b** практически полностью отражают процедуры для соединения **20a**.

[001042] **Стадия 3. Способ А (соединение I):** Готовили раствор 1:1 триэтиламина/муравьиной кислоты, смешивая триэтиламин (356 мкл, 2,56 ммоль) и муравьиную кислоту (96,5 мкл, 2,56 ммоль). Обработывали полученную смесь приготовленным раствором (R, R)-TsDPEN (1,12 мг, 0,00307 ммоль, 0,003 экв.) и димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия (III) (0,62 мг, 0,001 ммоль, 0,001 экв.) в ДХМ (1 об., 0,40 мл) и перемешивали в атмосфере азота. В отдельной колбе получали раствор соединения **20a** (401 мг, 1,02 ммоль) в ДХМ (4 мл, 10 об.). Затем в смесь катализаторов по каплям добавляли раствор соединения **20a** в ДХМ в течение нескольких минут при 20°C. Перемешивали полученную смесь в течение ночи при 20°C, после чего анализ ВЭЖХ показывал 97% конверсию в соединение **I**. Разбавляли смесь ДХМ (0,8 мл, 2 об.) и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (2 мл, 5 об.). Повторно экстрагировали полученную водную фазу ДХМ (0,8 мл, 2 об.) и промывали объединенные органические слои водой (2 мл, 5 об.). Повторно экстрагировали полученную водную фазу ДХМ (1,6 мл, 4 об.) и промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaCl (1,6 мл, 4 об.). Концентрировали полученную органическую фазу досуха с получением соединения **I**.

[001043] **Стадия 3. Способ В (соединение I):** В 100 мл реактор помещали соединение **20a** (5,00 г, 12,9 ммоль, 1 экв.), димер дихлорида (пентаметилциклопентадиенил)родия (III) (4,0 мг, 0,0065 ммоль, 0,0005 экв.) и (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-(4-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамин (5,7 мг, 0,015 ммоль, 0,0012 экв.). После продувания воздушной прослойки азотом в течение 5 минут добавляли ацетонитрил (21,5 мл, 4,3 об.) и начинали перемешивать (200 об./мин). Перемешивали раствор при 20°C в течение 30 минут, затем охлаждали до 5°C в течение 30 минут. В отдельную 20 мл пробирку помещали ацетонитрил (3,5 мл, 0,7 об.) и триэтиламин (2,16 мл, 15,5 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали полученный раствор на бане с ледяной водой в течение 5 минут. Затем добавляли муравьиную кислоту (0,54 мл, 14,2 ммоль, 1,1 экв.) в течение 5 минут. В раствор субстрата добавляли раствор муравьиной кислоты/триэтиламина при помощи шприца в течение 3 часов. Перемешивали полученный раствор при 5°C в течение 19 часов, после чего согласно ВЭЖХ наблюдали >99,5% конверсию в соединение **I**. Нагревали суспензию до 55°C с получением гомогенного раствора, который концентрировали при пониженном давлении до 4,0 объема при 55°C. Добавляли ацетонитрил (15 мл, 3 об.) и снова концентрировали раствор при пониженном давлении до 4,0 объема при 55°C. Охлаждали раствор до 52°C в течение 10 минут, добавляли затравочные кристаллы соединения **I** (25 мг, 0,05 масс.% относительно количества соединения **20a**). Выдерживали суспензию при 52°C в течение 1 часа, охлаждали до 20°C в течение 3 часов и выдерживали при 20°C в течение 18 часов. Фильтровали суспензию и промывали твердые вещества ацетонитрилом (3×3 мл, 1,8 об.). Сушили твердое вещество на фильтрующей воронке в течение 10 минут и дополнительно сушили в вакуумной печи при 50°C в течение 16 часов с получением 3,78 г соединения **I** (выход 74%).

[001044] **Стадия 3 (соединение II):** Получали соединение **II** способом, аналогичным описанному в примере 5, способ В на стадии 3 (соединение **I**).

**Пример 6: Альтернативный способ синтеза соединения I**

[001045] **Стадия 1:** Охлаждали раствор **S26/K7** (70 г, 0,360 моль, 1,0 экв.) и 2-[5-трифторметил)-3-тиенил]этанола (**S3/J6/K8**) (74,2 г, 0,378 моль, 1,05 экв.) в ДХМ (210 мл, 3 об.) до 5°C. В реактор помещали метансульфо кислоту (210,6 мл, 3,24 моль, 9 экв.), поддерживая внутреннюю температуру < 30°C. Необязательно, на указанной стадии можно использовать и другие органические или минеральные кислоты. Нагревали полученную реакцию смесь до 39°C. Через 18 часов анализ ВЭЖХ показал >99% конверсию в **L2/K9**. Охлаждали реакцию смесь до 30°C, добавляли ДХМ (280 мл, 4 об.) и дополнительно охлаждали до 0°C. Доводили pH до pH 10 при помощи 4 н. гидроксида натрия (830 мл). Отделяли органический слой и повторно экстрагировали водную фазу ДХМ (350 мл, 5 об.). Промывали объединенные органические слои водой (350 мл, 5 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. К смеси добавляли МТБЭ (350 мл, 5 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще три раза и разбавляли 3,5 об. смеси в МТБЭ (455 мл, 6,5 об.) с получением 10 об. смеси. Нагревали взвесь до 50°C, перемешивали в течение 5 часов, затем добавляли н-гептан (700 мл, 10 об.) в течение 2 часов. Охлаждали полученную суспензию до 20°C в течение 5 часов и перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 1:2 смесью МТБЭ/н-гептан (2×140 мл, 2×2 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 103 г **L2/K9** (выход 77%).

[001046] **Стадия 2:** Охлаждали раствор **L2/K9** (50 г, 0,134 моль, 1,0 экв.) и триэтиламина (22,5 мл, 0,161 моль, 1,2 экв.) в ДХМ (380 мл, 7,6 об.) до 5°C. В качестве альтернативы, на указанной стадии можно использовать и другие аминовые основания. При 5°C в реактор помещали ангидрид трифторуксусной кислоты (20,5 мл, 0,148 моль, 1,1 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Перемешивали полученную реакцию смесь при 5°C в течение 1 часа, после чего анализ ВЭЖХ показывал 99,8% конверсию в **C62/K10**. В реакцию смесь при 5°C добавляли воду (200 мл, 4 об.). Отделяли органический слой и последовательно промывали 5% NaHCO<sub>3</sub> (200 мл, 4 об.), 2н. HCl (2×200 мл, 2×4 об.) и водой (2×200 мл, 2×4 об.). Концентрировали органический слой при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. Добавляли МТБЭ (400 мл, 8 об.) и концентрировали партию при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 об.

части. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще два раза и концентрировали смесь до 3 объемных частей после заключительного цикла. Нагревали раствор до 40°C, добавляли н-гептан (190 мл, 2 об.) в течение 1 часа, затем охлаждали до 20°C в течение 2 часов с получением суспензии. Добавляли н-гептан (500 мл, 10 об.) в течение 2 часов и перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 5% смесью МТБЭ/н-гептан (2×125 мл, 2×2,5 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 53 г **S62/K10** (выход 84%).

[001047] **Стадии 3 и 4: В реакторе смешивали S62/K10** (20,0 г, 42,7 ммоль, 1 экв.) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (8,54 г, 29,9 ммоль, 0,70 экв.) и разбавляли хлорбензолом (80,0 мл, 787 ммоль, 4 об.). Барботировали приповерхностный слой полученной взвеси азотом в течение 15 минут. В качестве альтернативы, на указанной стадии можно использовать и другие бромлирующие агенты, такие как, например, NBS. Затем нагревали взвесь до 50°C в течение 30 минут. В отдельной колбе получали раствор 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила (0,561 г, 3,42 ммоль, 0,08 экв.) в хлорбензоле (20,0 мл, 197 ммоль, 1 об.) и добавляли в реактор, содержащий раствор **S62/K10**, в течение 1 часа. Перемешивали полученную смесь при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Барботировали приповерхностный слой реакционного раствора N<sub>2</sub> в течение 15 минут, затем добавляли безводный диметилсульфоксид (100 мл, 1410 ммоль, 5 об.), а после него безводный триэтиламин (29,8 мл, 213 ммоль, 5 экв.). Необязательно, для проведения указанного превращения можно использовать и другие аминовые основание. Барботировали приповерхностный слой раствора N<sub>2</sub> в течение 30 минут, затем нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 5°C и разбавляли ДХМ (40 мл, 2 об.). Добавляли воду (60 мл, 3 об.), а затем ДХМ (20 мл, 1 об.). Смешивали фазы, а затем разделяли. Экстрагировали водную фазу дихлорметаном (60 мл, 3 об.) и последовательно промывали объединенные органические слои 2н. HCl (100 мл, 5 об.) и водой (2×100 мл, 2×5 об.). Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении, пока не оставалось 3 объемные части. В раствор добавляли IPA (160 мл, 8 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3 объемные части. Указанный цикл добавления/сбора повторяли еще два раза с получением 3 объемных частей раствора, который дополнительно разбавляли IPA (20 мл, 1 об.). Нагревали 4 об. части полученной смеси до 75°C с получением гомогенного раствора и охлаждали до 50°C. В раствор вносили затравочные кристаллы **S32/K12** (0,05 масс.%) при 50°C, перемешивали в течение 1 часа и дополнительно охлаждали до 20°C в течение 2 часов. После перемешивания в течение еще 18 часов при 20°C во взвесь добавляли н-гептан (20 мл, 1 об.) в течение 1 часа. Перемешивали взвесь в течение 4 часов при 20°C, фильтровали, промывали 1:1 смесью IPA/н-гептан (2×20 мл, 2×1 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением **S32/K12** (выход 46% из **S62/K10**). Суспендировали высушенный **S32/K12** (31,0 г) в IPA (93 мл, 3 об.), нагревали до 80°C и перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Охлаждали раствор до 70°C в течение 1 часа и перемешивали в течение 1 часа. Охлаждали суспензию до 20°C в течение

5 часов и перемешивали при указанной температуре в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 1:1 смесью IPA/н-гептан (2×35 мл, 2×0,5 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 28,8 г **S32/K12** (выход 93% из **S32/K12**).

[001048] **Стадия 5:В** 400 л реактор Hastelloy с рубашкой помещали **S32/K12** (15,01 кг, 31,11 моль), димер хлорида пентаметилциклопентадиенилродия (RhCl<sub>2</sub>Cp)<sub>2</sub> (10,37 г, 0,016 моль, 0,0005 экв.), (R, R)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамин (R, R-TsDPEN, 12,0 г, 0,032 моль, 0,001 экв.) и ACN (105 л, 7 об.). Перемешивали полученный раствор при охлаждении до -20°C. После достижения заданной температуры медленно добавляли (1:1) смесь муравьиная кислота/триэтиламин (25 л, 11,4 кг, 77,6 моль, 2,5 экв.) в ACN (15 л, 1 об.) в течение 2 часов. Перемешивали полученный раствор при -20°C в течение 8 часов, после чего медленно нагревали до -10°C и выдерживали в течение 1 часа. Затем медленно нагревали реакционную смесь до 0°C и выдерживали в течение 3 часов, после чего нагревали до 20°C и перемешивали в течение ночи. Когда анализ ВЭЖХ показывал завершение взаимодействия, добавляли МТБЭ (90 л, 6 об.), после чего добавляли 10% NaCl (75 л, 5 об.). Интенсивно перемешивали полученную смесь в течение 30 минут, после чего оставляли для разделения фаз. Промывали органический слой 0,5 н. HCl (75 л, 5 об.) и повторно экстрагировали полученный водный слой МТБЭ (20 л, 1,2 об.). Промывали объединенные органические слои 10% NaCl (75 л, 5 об.) и концентрировали при пониженном давлении до 50 л (3,3 об.). Добавляли МТБЭ (120 л, 8 об.) и снова концентрировали полученный раствор при пониженном давлении до 50 л (3,3 об.). Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще четыре раза и разбавляли полученный органический слой ДХМ (50 л, 3,3 об.). Добавляли Florisil (8 кг, 50 масс.%) и перемешивали полученную взвесь при 20°C в течение 2,5 часа, после чего отфильтровывали твердое вещество. Дважды промывали выделенные твердые вещества смесью 2:1 ДХМ/МТБЭ (2×16 л, 2×1 об.). К объединенным фильтрату и промывочным растворам добавляли Florisil (8 кг, 50 масс.%) и перемешивали полученную взвесь при 20°C в течение ночи. Снова отфильтровывали твердые вещества и промывали смесью 2:1 ДХМ/МТБЭ (2×16 л, 2×1 об.). Концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении до 50 л (3 об.). Добавляли МТБЭ (120 л, 8 об.) и снова концентрировали полученный раствор при пониженном давлении до 50 л (3,3 об.). Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще три раза и разбавляли полученную смесь до 5 объемных частей МТБЭ. Перемешивали взвесь и нагревали до 50°C и выдерживали при указанной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли н-гептан (64 л, 4 об.) в течение 1 часа. Перемешивали полученную взвесь при 50°C в течение одного часа, затем охлаждали до 20°C в течение 2 часов. Перемешивали взвесь в течение ночи при 20°C, затем фильтровали. Промывали твердое вещество смесью 1:1 IPA/н-гептан (32 л, 2 об.). Сушили твердое вещество в токе нагретого азота и дополнительно вакуумировали в течение 48 часов с получением соединения **C153/K13** с выходом 88%.



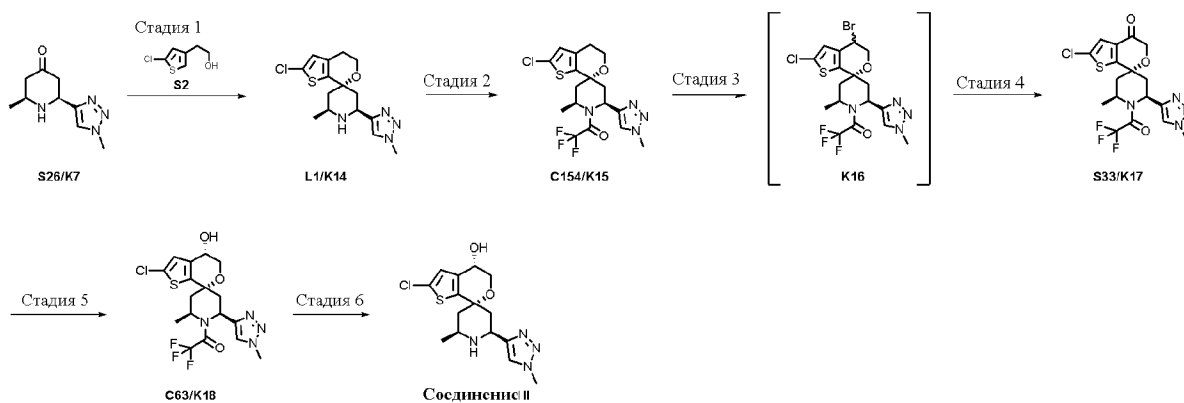
[001049] **Стадия 6. Способ А: Смешивали С153/К13** (43,5 г, 89 ммоль, 1 экв.) и метанол (150,0 мл, 3 об.) и перемешивали до полного растворения. Добавляли 6 н. NaOH (89 мл, 6 экв.) в течение 30 минут и нагревали смесь до 60°C. После перемешивания при 60°C в течение 1 часа анализ ВЭЖХ показывал полную конверсию в соединение **I**. Не обязательно, на указанной стадии можно использовать и другие гидроксиды металлов, такие как LiOH, KOH или CsOH. Охлаждали реакционный раствор до 15°C и обрабатывали изопропилацетатом (250 мл, 5,75 об.). Затем добавляли воду (100 мл, 2,3 об.) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Разделяли фазы и повторно экстрагировали водную фазу изопропилацетатом (250 мл, 5,75 об.). Объединяли органические слои и промывали 10% NaCl (водн.) (2×250 мл, 2×5,75 об.) и водой (250 мл, 5,75 об.). Концентрировали органический слой при пониженном давлении, пока не оставалось 4,0 объемной части (174 мл). В раствор добавляли МТБЭ (500 мл, 11,5 об.) и снова концентрировали до 4,0 об. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще три раза. Добавляли МТБЭ (75 мл, 1,75 об.) с получением 5,75 объемной части раствора. Перемешивая при 20°C, добавляли воду (3,2 мл, 180 ммоль, 2 экв.) в течение 2 часов, в результате чего начиналась кристаллизация. Перемешивали взвесь при 20°C в течение 1 часа, затем нагревали до 50°C и перемешивали при указанной температуре в течение 3 часов. Охлаждали суспензию до 20°C и перемешивали в течение 18 часов при указанной температуре. Фильтровали взвесь в вакууме и промывали осадок МТБЭ (100 мл, 2,3 об.). Сушили твердые вещества при 50°C в вакууме в течение 18 часов с получением 29 г **соединения I.H<sub>2</sub>O** (выход 81%).

[001050] **Стадия 6. Способ В: В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу помещали С153/К13** (25,00 г, 42,27 ммоль; активность 81,9% (использовали величину 20,48 г для вычисления объема)). Добавляли этанол (46,1 мл, 2,25 об.), затем 3 М NaOH (28,2 мл, 2 экв.) с получением взвеси. Нагревали взвесь до 50°C и перемешивали в течение 2 часов, когда анализ ВЭЖХ показывал полную конверсию в соединение **I**. В реакционный раствор добавляли воду (81,9 мл, 4 об.) в течение 1 часа при 50°C, выдерживая раствор в указанных условиях. Вносили в полученный раствор затравочные кристаллы соединения **I** (0,16 г). Перемешивали раствор с затравкой в течение 1 часа при 50°C, при этом затравочные кристаллы сохранялись, и дополнительная кристаллизация происходила на минимальном уровне. Добавляли дополнительное количество воды (165,9 мл, 8,1 об.) в течение 1 часа с получением взвеси. Охлаждали взвесь до 20°C в течение 1 часа и перемешивали при 20°C в течение ночи. Фильтровали полученную взвесь в вакууме. Промывали реакционную колбу предварительно смешанным раствором вода:EtOH (6:1 об./об., 25 мл, 1,2 об.) и добавляли промывочный раствор к твердым веществам на фритте и фильтровали. Промывали твердые вещества еще три раза предварительно смешанным раствором вода:EtOH (6:1 об./об., 3×25 мл, 3×1,2 об.). Дополнительно сушили твердое соединение **I** в условиях вакуумного фильтрования с получением 16,4 г соединения **I** (91,7%).

[001051] **Стадия 7 (соединение I.N<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>):** В 500 мл реактор с рубашкой, оборудованный механической мешалкой с обратным изгибом лопастей, термостатом Huber

Ministat, Findenser и барботером  $N_2$ , помещали **соединение I.H<sub>2</sub>O** (50,02 г, 119,627 ммоль, 1 экв.). В реактор добавляли МЭК (300 мл, 6 об.) и воду (10,5 мл, 0,2 об.) и перемешивали смесь при 20°C. В отдельном сосуде смешивали фосфорную кислоту (14,067 г, 85 масс./масс.%, 122,02 ммоль, 1,02 экв.) с МЭК (190 мл, 3,8 об.). В прозрачный раствор в реакторе добавляли **соединение I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** (0,582 г, 1,196 ммоль, 0,01 экв.) в качестве затравки. В реактор также добавляли 10 мл порцию (0,2 об.) полученного раствора фосфорной кислоты и перемешивали полученную взвесь в течение 1 часа. Добавляли оставшийся раствор фосфорной кислоты (188 мл) с линейной скоростью в течение 12 часов. Оставляли взвесь перемешиваться при 20°C на ночь, а затем фильтровали. Промывали влажный осадок 2 об.% смесью воды в МЭК (150 мл, 0,797 М, 3 об.). Переносили твердые вещества в сушильную чашку и помещали в вакуумную печь при 80°C в токе азота и сушили в течение 24 часов с получением 58,63 г **соединения I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** (выход 97%). При необходимости, повторно обрабатывали **соединение I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** (2718,7 г) путем суспендирования в смеси 1:1 МЭК/метанол (13,6 л, 5 об.). Нагревали суспензию до 50°C и перемешивали при указанной температуре в течение 3 часов. Затем охлаждали суспензию до 20°C в течение 1 часа и перемешивали в течение 30 минут. Отфильтровывали полученные твердые вещества, промывали н-гептаном (13,6 л x 2, 5 об. x 2) и сушили при 80°C в вакууме в токе азота с получением 2641,9 г **соединения I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** (выход 97% из 2718,7 г **соединения I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>**).

### Пример 7: Альтернативный способ синтеза соединения II



[001052] **Стадия 1:** В 20 л реактор с рубашкой помещали **S26/K7** (500,0 г, 2,58 моль, 1,0 экв.), ДХМ (3000 мл, 6 об.) и **S2** (440,1 г, 2,71 моль, 1,05 экв.). Промывали оборудование дополнительной порцией ДХМ (500 мл, 1 об.), которую помещали в реактор. Охлаждали смесь до 0°C и добавляли метансульфоокислоту (1734 г, 18,04 моль, 7,0 экв.) в течение 2,5 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Нагревали смесь до 38°C и перемешивали при указанной температуре в течение 16 часов, после чего анализ ВЭЖХ указывал на полную конверсию в **L1/K14**. Охлаждали смесь до 0°C и доводили до pH 10, добавляя 4 М гидроксид натрия (3000 мл, 6 об.). Отделяли органический слой и промывали водой (2000 мл, 4,0 об.). Концентрировали полученную органическую фазу при пониженном давлении до 3,5 объема при 30°C. Добавляли МТБЭ (5000 мл, 10 об.) и

концентрировали смесь до 7,0 объема при пониженном давлении при 30°C. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще два раза. Разбавляли полученную суспензию МТБЭ (1000 мл, 2 об.) с получением всего 9 объемов суспензии. Нагревали суспензию до 50°C в течение 2 часов, затем добавляли *n*-гептан (4500 мл, 9 об.) в течение 2 часов. Перемешивали суспензию при 50°C в течение 12 часов, затем охлаждали до 20°C в течение 3 часов. После перемешивания при 20°C в течение еще 2 часов фильтровали взвесь, промывали смесью 1:1 МТБЭ/*n*-гептан (1000 мл, 2,0 об.) и сушили при 50°C в вакууме в токе азота в течение 16 часов с получением 700 г **L1/K14** (выход 92%). Проводили перекристаллизацию, суспендируя **L1/K14** (8,2 кг) в смеси МТБЭ (41 л, 5 об.) и ДХМ (12 л, 1,5 об.) и нагревая суспензию до 55°C. Добавляли *n*-гептан (16 л, 2,0 об.) в течение 2 часов. Вносили затравочные кристаллы **L1/K14** (0,05 масс.%) и перемешивали полученную взвесь в течение 1 часа при 50°C. Добавляли *n*-гептан (25 л, 3,0 об.) в течение 3 часов и перемешивали смесь при 50°C еще 1 час. Охлаждали смесь до 20°C в течение 4 часов и перемешивали при указанной температуре в течение 16 часов. Отфильтровывали твердые вещества, промывали твердые вещества смесью 1:1 МТБЭ/*n*-гептан (16 л, 2 об.) и сушили в вакууме в токе азота при 50°C в течение 18 часов с получением 6632 г **L1/K14** (выход 81% из 8,2 кг **L1/K14**).

[001053] **Стадия 2:В** 20 л реактор с рубашкой помещали **L1/K14** (600,0 г, 1775,14 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (3600 мл, 6 об.) и триэтиламин (299 мл, 2130,17 ммоль, 1,2 экв.). Промывали оборудование дополнительной порцией ДХМ (600 мл, 1 об.), которую затем добавляли в реактор. Охлаждали смесь до 5°C и добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (273 мл, 1952,65 ммоль, 1,1 экв.) в течение 60 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Нагревали реакционную смесь до 20°C в течение 15 минут, перемешивали в течение 2 часов и снова охлаждали до 5°C. Добавляли воду (2400 мл, 4,0 об.) и нагревали смесь до 23°C, и перемешивали в течение 30 минут. После разделения фаз последовательно промывали органическую фазу 2 М HCl (2×2400 мл, 2×4,0 об.), 1 М карбонатом натрия (2400 мл, 4,0 об.) и водой (2400 мл, 4,0 об.). Концентрировали органический слой при пониженном давлении до 3,5 объема при 30°C. Добавляли МТБЭ (4200 мл, 7 объемных частей) и концентрировали смесь до 7,0 объема при пониженном давлении. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще четыре раза. В полученную суспензию добавляли МТБЭ (600 мл, 1 об.) и нагревали до 50°C. После перемешивания при 50°C в течение 2 часов добавляли *n*-гептан (4200 мл, 7,0 об.) в течение 2 часов. Перемешивали суспензию в течение 12 часов при 50°C, затем охлаждали до 20°C в течение 3 часов. После перемешивания при 20°C в течение еще 2 часов фильтровали суспензию, промывали смесью 1:1 МТБЭ/*n*-гептан (1200 мл, 2,0 об.) и сушили при 50°C в вакууме в токе азота в течение 16 часов с получением 733 г **C154/K15** (выход 95%).

[001054] **Стадии 3 и 4:** В 20 л реактор с рубашкой помещали **C154/K15** (4651 г, 10,70 моль, 1,0 экв.), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (2293,5 г, 8,02 моль, 0,75 экв.), хлорбензол (18,6 л, 4,0 об.) и 1,4-диоксан (2,3 мл, 0,5 об.). Барботировали смесь азотом в течение 30 минут. В отдельной колбе растворяли 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (AIBN,

228,3 г, 1,39 моль, 0,13 экв.) в хлорбензоле (4,7 л, 1,0 об.) и барботировали раствор азотом в течение 30 минут. Нагревали суспензию **S154/K15** до 50°C, и при указанной температуре добавляли раствор AIBN в течение 2 часов. Через 7,5 часа конверсия в **K16** завершалась, и охлаждали смесь до 45°C. В смесь при 45°C добавляли диметилсульфоксид (предварительно барботированный азотом в течение 30 минут, 23,3 л, 5 об.) в течение 30 минут, затем триэтиламин (предварительно барботированный азотом в течение 30 минут, 4870,2 г, 6,7 л, 48,13 моль, 4,5 об.) в течение 30 минут. Нагревали смесь до 65°C и перемешивали при указанной температуре в течение 14 часов, после чего анализ ВЭЖХ показывал полную конверсию в **S33/K17**. Охлаждали смесь до 20°C, добавляли хлорбензол (4,7 л, 1,0 об.) и ДХМ (32,6 л, 7,0 об.), затем дополнительно охлаждали до 5°C. Добавляли воду (35 л, 7,5 об.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Нагревали смесь до 20°C, перемешивали и разделяли слои. Последовательно промывали органическую фазу 1,0 М HCl (35 л, 7,5 об.), водой (37 л, 8,0 об.) и 5% раствором бикарбоната натрия (37 л, 8,0 об.). Концентрировали органический слой при пониженном давлении до 3,0 объема при 35°C. Добавляли метанол (23,5 л, 5,0 об.) и концентрировали смесь до 3,0 объема при пониженном давлении при 35°C. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще четыре раза. В полученную суспензию добавляли метанол (9,3 л, 2 об.), нагревали до 50°C и перемешивали в течение 5 часов. Охлаждали суспензию до 20°C в течение 15 часов. Отфильтровывали твердые вещества, промывали метанолом (2,3 л, 0,5 об.) и сушили при 50°C в вакууме в токе азота в течение 16 часов с получением 2687 г **S33/K17** (выход 56%). Проводили перекристаллизацию путем смешения **S33/K17** (8302 г), метанола (28 л, 3,3 об.) и ацетона (14 л, 1,7 об.). Нагревали смесь до 50°C и перемешивали при указанной температуре в течение 5 часов. Охлаждали суспензию до 20°C в течение 3 часов и перемешивали еще 15 часов. Отфильтровывали твердые вещества, промывали смесью 2:1 метанол/ацетон (9 л, 1,0 об.) и метанолом (8 л, 1 об.), затем сушили при 50°C в вакууме в токе азота в течение 15 часов с получением 6880,5 г **S33/K17** (выход 83% из 8302 г **S33/K17**).

[001055] **Стадия 5. Способ А:** В реактор помещали **S33/K17** (6594,8 г, 14,69 моль, 1 экв.), затем ДХМ (66 л, 10 об.). Начинали перемешивать и охлаждали раствор до 0°C. В отдельный реактор помещали димер дихлорида (пентаметилциклопентадиенил)родия (III) (4,5 г, 0,0073 моль, 0,0005 экв.), (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-(4-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамин (5,4 г, 0,015 моль, 0,001 экв.) и ДХМ (6,6 л, 1,0 об.). Перемешивали раствор в атмосфере азота в течение 2 часов при 20°C. В отдельный сосуд помещали ДХМ (6,9 л, 1,05 об.), который затем барботировали азотом в течение 20 минут и охлаждали до 0°C. В холодный ДХМ затем добавляли триэтиламин (3716,9 г, 5120 мл, 36,73 моль, 2,5 экв.), после него муравьиную кислоту (1670,8 г, 1386 мл, 36,73 моль, 2,5 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C. Охлаждали полученный раствор до 0°C и перемешивали в течение 10 минут. В раствор триэтиламина/муравьиной кислоты (при 0°C) добавляли предварительно приготовленный раствор катализатора (при 20°C) в течение 30 минут. Перемешивали полученную смесь в атмосфере азота при 0°C в течение 20 минут, охлаждали до -5°C, затем переносили в реактор, содержащий перемешиваемый раствор

**S33/K17** в дихлорметане, при 0°C в течение 30 минут. Для завершения переноса использовали промывочный раствор дихлорметана (2×6,6 л, 2×1 об.). Перемешивали полученный золотисто-желтый раствор при 0°C в течение 8 часов, затем нагревали до 10°C в течение 3 часов и перемешивали при 10°C в течение 13 часов. После этого анализ ВЭЖХ показывал 98,9% конверсию в **C63/K18**. В реактор помещали 3 М раствор хлорида натрия (40 л, 6,0 об.), затем ЦПМЭ (40 л, 6,0 об.). Перемешивали слои в течение 30 минут, затем разделяли. Последовательно промывали органическую фазу 3,0 М раствором хлорида натрия (3×40 л, 3×6 об.), 0,6 М раствором бикарбоната натрия (40 л, 6,0 об.), 3,0 М раствором хлорида натрия (40 л, 6 об.) и водой (40 л, 6,0 об.). Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении до 3,0 объема при 35°C. В полученный раствор добавляли тетрагидрофуран (33 л, 5,0 об.) и смолу SiliaMetS DMT (3,3 кг, 50 масс.% относительно **S33/K17**). Перемешивали полученную суспензию при 20°C в течение 16 часов. Фильтровали суспензию и промывали осадок на смоле при помощи смеси 1:2 ЦПМЭ/ТГФ (13,2 л, 2,0 об.). Объединяли фильтраты и промывочные растворы смолы и переносили обратно в 2 л реактор с рубашкой. Добавляли смолу SiliaMetS DMT (3,3 кг, 50 масс.% относительно **S33/K17**) и перемешивали полученную суспензию при 50°C в течение 5 часов. Охлаждали суспензию до 20°C в течение 30 минут и перемешивали при 20°C еще 12 часов. Фильтровали суспензию и промывали смолу смесью 1:2 ЦПМЭ/ТГФ (13,2 л, 2,0 об.). Объединяли фильтраты и концентрировали до 3,0 объема при пониженном давлении при 35°C. Добавляли ЦПМЭ (33 л, 5,0 об.) и концентрировали смесь до 4,0 объема при пониженном давлении с получением тонкодисперсной желтой взвеси. Добавляли тетрагидрофуран (1319 г, 20 масс.% относительно **S33/K17**), затем затравочные кристаллы **C63/K18** (3,8 г, 0,05 масс.% относительно **S33/K17**). Нагревали суспензию до 44°C и перемешивали в течение 30 минут при указанной температуре. Добавляли н-гептан (15,2 л, 2,3 об.) в течение 2 часов при 42°C с получением густой суспензии, которую перемешивали еще 30 минут, после чего нагревали до 50°C. После перемешивания при 50°C в течение 5 часов охлаждали взвесь до 20°C в течение 3 часов и выдерживали при указанной температуре еще 5 часов. Отфильтровывали твердые вещества, промывали смесью 1:1 ЦПМЭ/н-гептан (20 л, 3,0 об.). Сушили твердые вещества в вакууме в токе азота при 50°C в течение 12 часов с получением 6670,7 г (5516 г после поправки на активность) **C63/K18** в виде сольвата с ЦПМЭ (выход 83,6%).

[001056] **Стадия 5. Способ В:** В 500 мл реактор с рубашкой помещали **S33/K17** (25,05 г, 53,02 ммоль, 1 экв.), затем разбавляли ДХМ (200 мл, 8 об.) для частичного растворения твердых веществ. В реактор добавляли  $(\text{RhCl}_2\text{Cp}^*)_2$  (16,5 мг, 0,0267 ммоль, 0,0005 экв.) и (R, R)-TsDPEN (20,2 мг, 0,0551 ммоль, 0,010 экв.), затем промывали ДХМ (50,0 мл, 2 об.). Охлаждали смесь до 0°C, барботируя  $\text{N}_2$  в течение 30 минут. В отдельную 100 мл колбу помещали ДХМ (30,0 мл, 1,2 об.), затем ТЭА (18,47 мл, 132,5 ммоль, 2,50 экв.) и муравьиную кислоту (5,00 мл, 132,5 ммоль, 2,50 экв.). После завершения барботирования в 500 мл реактор добавляли раствор ТЭА/муравьиной кислоты в течение 30 минут при 0°C с получением прозрачного раствора золотого/желтого цвета. Перемешивали реакционную

смесь при 0°C в течение 7 часов, затем нагревали до 10°C и перемешивали в течение ночи. После перемешивания в течение 28 часов анализ ВЭЖХ показывал >99% конверсию в **C63/K18**. Нагревали реакционную смесь до 20°C, разбавляли ЦПМЭ (150,0 мл, 6 об.) и гасили реакцию 3 М соевым раствором (150,0 мл, 6 об.). Смешивали фазы, оставляли отстаиваться и разделяли. Промывали органический слой соевым раствором (3 М, 2×150,0 мл, 2×6 об.), затем бикарбонатом натрия (0,6 М, 150,0 мл, 6 об.) и водой (150,0 мл, 6 об.). Концентрировали органическую фазу до 3 об. (~75 мл). Добавляли ТГФ (125,0 мл, 5,0 об.) и Florisil (12,50 г, 50 масс.%) и перемешивали раствор при 20°C в течение ночи. Через 16 часов фильтровали смесь и промывали собранные твердые вещества смесью 1:2 ЦПМЭ/ТГФ (50,0 мл, 2 об.). Объединяли фильтрат и промывочные растворы. В раствор добавляли Florisil (12,50 г, 50 масс.%) и перемешивали полученную смесь в атмосфере N<sub>2</sub> при 20°C в течение 72 часов. Через 72 часа фильтровали смесь и промывали собранные твердые вещества смесью 1:2 ЦПМЭ/ТГФ (50,0 мл, 2 об.). Объединяли фильтрат и промывочный раствор и концентрировали до общего объема 75 мл (3 об.). Добавляли ЦПМЭ (125 мл, 5 об.) и концентрировали раствор до 75 мл (3 об.). Повторяли цикл добавления/сбора в последний раз с получением 75 мл (3 об.) взвеси. Добавляли ЦПМЭ (25 мл, 1 об.) и ТГФ (42,5 мл, 1,7 об.) и нагревали полученную смесь до 65°C. Охлаждали раствор до 50°C и вносили затравочные кристаллы сольвата **C63/K18** с ТГФ (12,5 мг, 0,05 масс.%). Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа, добавляли н-гептан (57,5 мл, 2,3 об.) в течение 2 часов. После перемешивания в течение еще 5 часов при 50°C дополнительно охлаждали взвесь до 20°C и перемешивали в течение ночи. Фильтровали взвесь и промывали выделенные твердые вещества смесью 1:1 ЦПМЭ/гептан (3×25 мл, 3×1 об.). Сушили твердые вещества с получением 22,16 г сольвата **C63/K18** с ТГФ (выход 86%).

[001057] **Стадия 6. Способ А:В** реактор помещали **C63/K18** (5299,4 г (с поправкой на активность), 11,75 моль, 1 экв.) и 2-пропанол (12,5 л, 7 об.). Нагревали смесь до 40-45°C с получением гомогенного раствора. При 40°C в раствор добавляли 2 н. гидроксид натрия (16,2 л, 35,26 моль, 3 экв.) в течение 20 минут и перемешивали полученную мутную смесь в течение 3 часов, после чего анализ ВЭЖХ показывал полную конверсию в соединение **II**. Охлаждали реакционную смесь до 20°C и последовательно добавляли воду (18,5 л, 3,5 об.), iPrOAc (34,4 л, 6,5 об.) и 2-пропанол (4,8 л, 0,9 об.). После перемешивания в течение 30 минут и разделения слоев последовательно промывали органическую фазу 10% NaCl (2×34,4 л, 2×6,5 об.) и водой (20,7 л, 3,9 об.). Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении, пока не оставалось 3 объемные части. Добавляли МЭК (42 л, 8 об.) и концентрировали смесь до 3 объемных частей. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще 3 раза и разбавляли полученную смесь МЭК (7 об.) с получением 10 объемов суспензии. Нагревали взвесь до 78°C и перемешивали при указанной температуре в течение 1 часа. Охлаждали взвесь до 65°C в течение 30 минут и вносили затравку соединения **II** (20,9 г, 0,059 моль, 0,005 экв.). Дополнительно перемешивали смесь в течение 1 часа при 65°C, затем охлаждали до 20°C в течение 12 часов. После перемешивания в течение еще 5 часов отфильтровывали твердые вещества, промывали МЭК (15,9 л, 3 об.) и

сушили при 50°C в вакууме в токе азота с получением 2907,3 г соединения II (выход 69%). Проводили перекристаллизацию путем объединения соединения II (2894,6 г) и МЭК (57,9 л, 20 об.) и нагревания суспензии до 78°C. При 78°C фильтровали через фильтр доочистки, затем охлаждали до 65°C и вносили затравку соединения II (14,5 г, 0,04 моль, 0,005 экв.). Перемешивали полученную суспензию при 65°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 20°C в течение 12 часов. После перемешивания при 20°C в течение еще 5 часов отфильтровывали твердые вещества, промывали МЭК (8,7 л, 3 об.) и сушили в вакууме при 50°C в токе азота в течение 19 часов с получением 2165,5 г соединения II (75% выход из 2894,6 г формы С соединения II).

[001058] **Стадия 6. Способ В:В** 500 мл 3-горлую круглодонную колбу помещали **сольват С63/К18 с ТГФ** (18,4 г, 0,04084 моль, с поправкой на активность, 1 экв.) и разбавляли этанолом (46 мл, 2,5 об.). Добавляли 3 М гидроксид натрия в воде (23,1 мл, 0,0693 моль, 1,7 экв.) с получением взвеси. Нагревали взвесь до 65°C с получением прозрачного раствора и перемешивали в течение 2 часов. Анализ ВЭЖХ через 2 часа показывал полную конверсию в соединение II. Охлаждали реакционный раствор до 50°C в течение 30 минут. В реакционный раствор добавляли воду (27,6 мл, 1,5 об.) при 50°C в течение 1 часа, выдерживая раствор в указанных условиях. Затем в реакционный раствор вносили затравочные кристаллы формы С соединения II (0,144 г) и перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Затем в реакционную взвесь добавляли воду (225,3 мл, 12,2 об.) в течение 1 часа с получением тонкодисперсной взвеси с оседающими твердыми веществами. Охлаждали взвесь до температуры 20°C в течение 1 часа и перемешивали в течение ночи. Фильтровали взвесь через фритту в вакууме. Промывали реакционную колбу предварительно смешанным раствором вода:этанол (6:1 об./об., 20 мл, 1,1 об.) и добавляли промывочный раствор к твердым веществам на фритте и фильтровали. Затем последовательно промывали твердые вещества на фритте предварительно смешанным раствором вода:этанол (6:1 об./об., 3×20 мл, 3×1,1 об.). Дополнительно сушили твердые вещества в условиях вакуумного фильтрования, затем в вакуумной печи при 50°C в течение 8 часов с получением 12,84 г формы С соединения II (выход 91%).

#### 205. Другие варианты реализации

В настоящем изобретении предложены исключительно неограничивающие примеры вариантов реализации описываемого объекта изобретения. Специалисту в данной области техники на основании описания и формулы изобретения будет понятно, что могут быть внесены разнообразные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема объекта изобретения, определенных в последующей формуле изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма соединения **I**, выбранная из формы А гидрата фосфатной соли соединения **I**, моногидрата свободной формы соединения **I**, сольвата фосфатной соли соединения **I** с метанолом и сольвата фосфатной соли соединения **I** с МЭК.

2. Твердая форма соединения **I** по п. 1, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму А гидрата фосфатной соли соединения **I**, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  и/или  $28,3 \pm 0,2$  градуса два-тета.

3. Твердая форма соединения **I** по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что указанная форма представляет собой форму А гидрата фосфатной соли соединения **I**, характеризующуюся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $128,6 \pm 0,2$  ppm,  $139,3 \pm 0,2$  ppm и  $141,7 \pm 0,2$  ppm.

4. Твердая форма соединения **I** по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму А гидрата фосфатной соли соединения **I**, характеризующуюся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-57,4 \pm 0,2$  ppm и  $-53,8 \pm 0,2$  ppm.

5. Твердая форма соединения **I** по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму А гидрата фосфатной соли соединения **I**, характеризующуюся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $2,6 \pm 0,2$  ppm и  $4,2 \pm 0,2$  ppm.

6. Твердая форма соединения **I** по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму А гидрата фосфатной соли соединения **I**, характеризующуюся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$8,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$10,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$45,0 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

7. Твердая форма соединения **I** по п. 1, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой моногидрат свободной формы соединения **I**, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,7 \pm 0,2$ ,  $12,8 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и/или  $21,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

8. Твердая форма соединения **I** по пп. 1 или 7, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой моногидрат свободной формы соединения **I**, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим один или более сигналов, выбранных из  $24,9 \pm 0,2$  ppm,  $35,1 \pm 0,2$  ppm,  $39,3 \pm 0,2$  ppm,  $135,3 \pm 0,2$  ppm и  $149,6 \pm 0,2$  ppm.

9. Твердая форма соединения **I** по пп. 1, 7 или 8, отличающаяся тем, что указанная



форма представляет собой моногидрат свободной формы соединения **I**, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, полученным при 43% относительной влажности (отн.вл.), содержащим сигнал при  $-55,8 \pm 0,2$  ppm.

10. Твердая форма соединения **I** по любому из пп. 1 или 7-9, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой моногидрат фосфатной соли соединения **I**, характеризующийся тетрагональной кристаллической системой, пространственной группой  $P4_3$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$14,2 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$14,2 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$9,3 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$

11. Твердая форма соединения **I** по п. 1, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и/или  $20,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

12. Твердая форма соединения **I** по пп. 1 или 11, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей (а) сигналы при следующих значениях два-тета:  $12,7 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$  и  $20,7 \pm 0,2$ ; и (б) сигналы при одном или более значениях два-тета, выбранных из  $8,5 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$  и  $19,5 \pm 0,2$ .

13. Твердая форма соединения **I** по пп. 1, 11 или 12, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $15,7 \pm 0,2$  ppm,  $17,7 \pm 0,2$  ppm,  $38,9 \pm 0,2$  ppm,  $129,4 \pm 0,2$  ppm и  $140,6 \pm 0,2$  ppm.

14. Твердая форма соединения **I** по любому из пп. 1 или 11-13, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-57,7 \pm 0,2$  ppm и  $-54,7 \pm 0,2$  ppm.

15. Твердая форма соединения **I** по любому из пп. 1 или 11-14, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом, характеризующийся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $1,8 \pm 0,2$  ppm и  $2,5 \pm 0,2$  ppm.

16. Твердая форма соединения **I** по любому из пп. 1 или 11-13, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с метанолом, характеризующийся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

$9,4 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$10,5 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$
$44,6 \pm 0,1$ Å	$90^\circ$

17. Твердая форма соединения **I** по п. 1, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $8,6 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и/или  $20,1 \pm 0,2$  градуса два-тета.

18. Твердая форма соединения **I** по пп. 1 или 17, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК, характеризующийся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $16,0 \pm 0,2$  ppm,  $37,5 \pm 0,2$  ppm,  $38,4 \pm 0,2$  ppm,  $126,5 \pm 0,2$  ppm и  $142,0 \pm 0,2$  ppm.

19. Твердая форма соединения **I** по пп. 1, 17 или 18, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК, характеризующийся спектром  $^{19}\text{F}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-53,6 \pm 0,2$  ppm,  $-55,2 \pm 0,2$  ppm и  $-57,2 \pm 0,2$  ppm.

20. Твердая форма соединения **I** по любому из пп. 1 или 17-19, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой сольват фосфатной соли соединения **I** с МЭК, характеризующийся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $0,1 \pm 0,2$  ppm,  $2,7 \pm 0,2$  ppm и  $4,8 \pm 0,2$  ppm.

21. Твердая форма соединения **II**, выбранная из формы А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, формы А гемигидрата свободной формы соединения **II**, формы А свободной формы соединения **II**, формы В свободной формы соединения **II**, формы С свободной формы соединения **II**, четверть-гидрата свободной формы соединения **II**, смеси гидратов свободной формы соединения **II**, моногидрата свободной формы соединения **II**, дигидрата свободной формы соединения **II**, сольвата соединения **II** с EtOH, сольвата свободной формы соединения **II** с IPA, сольвата свободной формы соединения **II** с МЭК, сольвата свободной формы соединения **II** с MeOH, сольвата фосфатной соли соединения **II** с ацетоном, формы А фосфатной соли соединения **II**, формы С фосфатной соли соединения **II**, формы А малеатной соли/сокристалла соединения **I**, формы В малеатной соли/сокристалла соединения **I**, формы А фумаратной соли/сокристалла соединения **I**, формы В свободной формы соединения **I** и формы С свободной формы соединения **I**.

22. Твердая форма соединения **II** по п. 21, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при  $9,1 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$  и/или  $18,7 \pm 0,2$  градуса два-тета.

23. Твердая форма соединения **II** по пп. 21 или 22, отличающийся тем, что указанная форма представляет собой форму А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, характеризующуюся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $15,3 \pm 0,2$  ppm,  $15,8 \pm 0,2$  ppm,  $16,6 \pm 0,2$  ppm,  $39,9 \pm 0,2$  ppm и  $141,3 \pm 0,2$  ppm.

24. Твердая форма соединения **II** по пп. 21, 22 или 23, отличающийся тем, что указанная форма представляет собой форму А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, характеризующуюся спектром  $^{31}\text{P}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $-1,8 \pm 0,2$  ppm,  $-1,1 \pm 0,2$  ppm и  $3,1 \pm 0,2$  ppm.

25. Твердая форма соединения **II** по любому из пп. 21 или 22-24, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму А гемигидрата фосфатной соли соединения **II**, характеризующуюся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$9,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$23,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$38,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

26. Твердая форма соединения **II** по п. 21, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму А гемигидрата свободной формы соединения **II**, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигналы при  $17,1 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и/или  $20,4 \pm 0,2$  градуса два-тета.

27. Твердая форма соединения **II** по пп. 21 или 26, отличающийся тем, что указанная форма представляет собой форму А гемигидрата свободной формы соединения **II**, характеризующуюся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $21,9 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $22,6 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $133,2 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $139,8 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $140,9 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

28. Твердая форма соединения **II** по пп. 21, 26 или 27, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму А гемигидрата свободной формы соединения **II**, характеризующийся моноклинной кристаллической системой, пространственной группой  $P2_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$13,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$8,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$100,2^\circ$
$15,6 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

29. Твердая форма соединения **II** по п. 21, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму С свободной формы соединения **II**, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при температуре окружающей среды, содержащей сигнал при  $13,0 \pm 0,2$  градуса два-тета.

30. Твердая форма соединения **II** по пп. 21 или 29, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму С свободной формы соединения **II**, характеризующуюся спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из  $149,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $144,3 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $135,0 \pm 0,2 \text{ ppm}$ ,  $127,2 \pm 0,2 \text{ ppm}$  и  $124,5 \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

31. Твердая форма соединения **II** по пп. 21, 29 или 30, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму С свободной формы соединения **II** и имеет элементарную ячейку монокристалла, характеризующуюся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ ):

$10,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$
$12,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	$90^\circ$

12,8 ± 0,1 Å

90°

32. Твердая форма соединения **II** по любому из пп. 21 или 29-31, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой форму **C** свободной формы соединения **II** и имеет элементарную ячейку монокристалла, характеризующуюся орторомбической кристаллической системой, пространственной группой  $P2_12_12_1$  и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1,54178$  Å):

10,3 ± 0,1 Å

90°

12,3 ± 0,1 Å

90°

12,7 ± 0,1 Å

90°

33. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одну твердую форму по любому из пп. 1-32 и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Способ лечения заболевания, опосредованного **APOL1**, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одной твердой формы по любому из пп. 1-32 или фармацевтической композиции по п. 33.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное **APOL1**, представляет собой заболевание почек, опосредованное **APOL1**.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное **APOL1**, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

37. Способ по пп. 35 или 36, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное **APOL1**, связано с одним или двумя генетическими аллелями **APOL1**, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

38. Способ по любому из пп. 35-37, отличающийся тем, что указанное заболевание почек, опосредованное **APOL1**, связано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями **APOL1** G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

39. Способ по п. 34, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное **APOL1**, представляет собой рак.

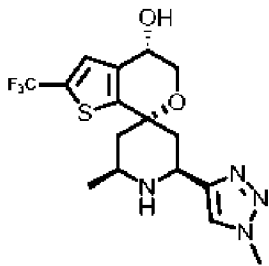
40. Способ по пп. 34 или 39, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное **APOL1**, представляет собой рак поджелудочной железы.

41. Способ ингибирования активности **APOL1**, включающий приведение указанного **APOL1** в контакт по меньшей мере с одной твердой формой по любому из пп. 1-32 или фармацевтической композицией по п. 33.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что указанный **APOL1** связан с одним или двумя генетическими аллелями **APOL1**, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M, и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

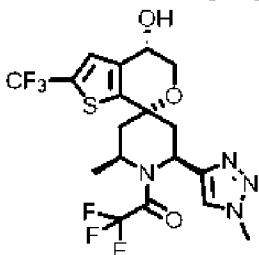
43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что указанный **APOL1** связан со сложными гетерозиготными генетическими аллелями **APOL1** G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

44. Способ получения соединения **I**:



Соединение **I**,

включающий превращение соединения **C153/K13**:



**C153/K13**,

в соединении **I**.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанное соединение **I** выделяют в виде соединения **I.H<sub>2</sub>O**.

46. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанное соединение **I** выделяют в виде соединения **I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>**.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что указанное соединение **I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** получают путем превращения соединения **I.H<sub>2</sub>O** в соединение **I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>**.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что превращение соединения **I.H<sub>2</sub>O** в соединение **I.H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** проводят в присутствии метилэтилкетона (МЭК), воды (H<sub>2</sub>O) и фосфорной кислоты (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

49. Способ по любому из пп. 45, 47 и 48, отличающийся тем, что указанное соединение **I.H<sub>2</sub>O** получают путем превращения соединения **C153/K13** в соединение **I.H<sub>2</sub>O**.

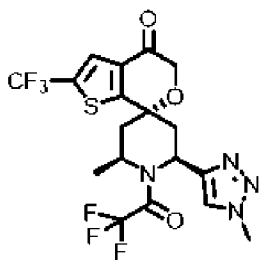
50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что превращение соединения **C153/K13** в соединение **I.H<sub>2</sub>O** проводят в присутствии гидроксидного основания и протонного растворителя.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что указанное гидроксидное основание представляет собой гидроксид натрия (NaOH).

52. Способ по п. 50, отличающийся тем, что указанный протонный растворитель представляет собой метанол (MeOH).

53. Способ по п. 50, отличающийся тем, что указанное гидроксидное основание представляет собой гидроксид натрия (NaOH), и протонный растворитель представляет собой метанол (MeOH).

54. Способ по любому из пп. 44-53, отличающийся тем, что соединение **C153/K13** получают путем превращения соединения **S32/K12**:

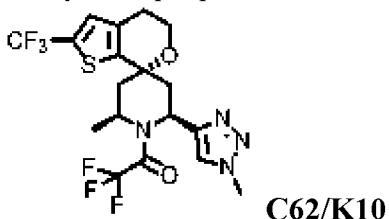
**S32/K12**

в соединение **C153/K13**.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что превращение соединения **S32/K12** в соединение **C153/K13** проводят в присутствии димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия  $(\text{RhCl}_2\text{Cp}^*)_2$ , (R, R)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина ((R, R)-TsDPEN), муравьиной кислоты ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ) и триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

56. Способ по пп. 54 или 55, отличающийся тем, что превращение соединения **S32/K12** в соединение **C153/K13** проводят при  $-15^\circ\text{C}$ .

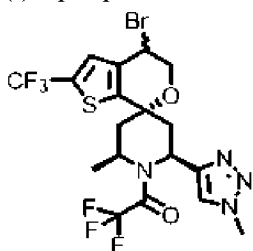
57. Способ по любому из пп. 54-56, отличающийся тем, что соединение **S32/K12** получают путем превращения соединения **C62/K10**:



в соединение **S32/K12**.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что превращение соединения **C62/K10** в соединение **S32/K12** включает:

(i) превращение соединения **C62/K10** в соединение **K11**:



**K11**; и

(ii) превращение соединения **K11** в соединение **S32/K12**.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что стадия (i) включает приведение соединения **C62/K10** во взаимодействие с 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрилом (AIBN) с получением соединения **K11**.

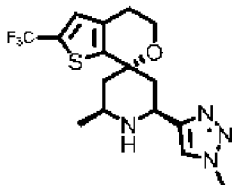
60. Способ по пп. 58 или 59, отличающийся тем, что стадию (i) проводят при  $50^\circ\text{C}$ .

61. Способ по любому из пп. 58-60, отличающийся тем, что стадия (ii) включает приведение соединения **K11** во взаимодействие с аминовым основанием.

62. Способ по любому из пп. 58-61, отличающийся тем, что стадия (ii) включает приведение соединения **K11** во взаимодействие с триэтиламином ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

63. Способ по любому из пп. 58-62, отличающийся тем, что стадию (ii) проводят при  $75^\circ\text{C}$ .

64. Способ по любому из пп. 57-63, отличающийся тем, что соединение **C62/K10** получают путем превращения соединения **L2/K9**:



### **L2/K9**

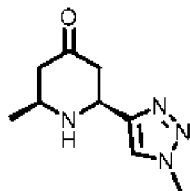
в соединение **C62/K10**.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что превращение соединения **L2/K9** в соединение **C62/K10** проводят в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты (ТФУКА) и аминовое основания.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что указанное аминовое основание представляет собой триэтиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

67. Способ по любому из пп. 64-66, отличающийся тем, что превращение соединения **L2/K9** в соединение **C62/K10** проводят при  $5^\circ\text{C}$ .

68. Способ по любому из пп. 64-67, отличающийся тем, что соединение **L2/K9** получают путем приведения соединения **S26/K7**:



### **S26/K7,**

во взаимодействии с соединением **S3/J6/K8**:



### **S3/J6/K8,**

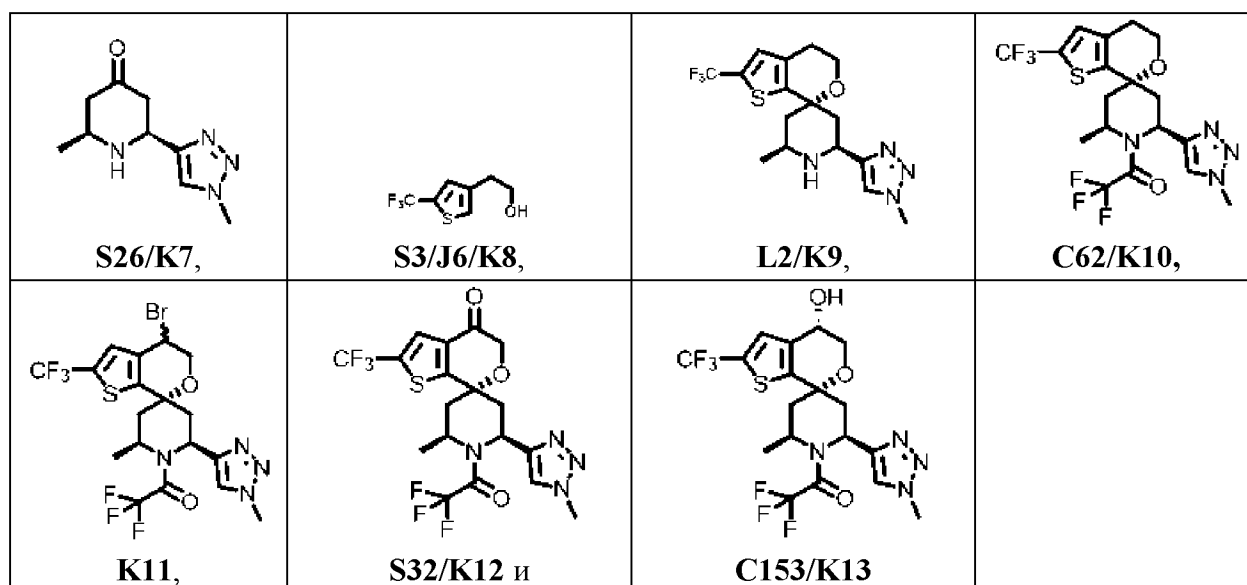
с получением соединения **L2/K9**.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят в присутствии кислоты.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой метансульфоокислоту ( $\text{MsOH}$ ).

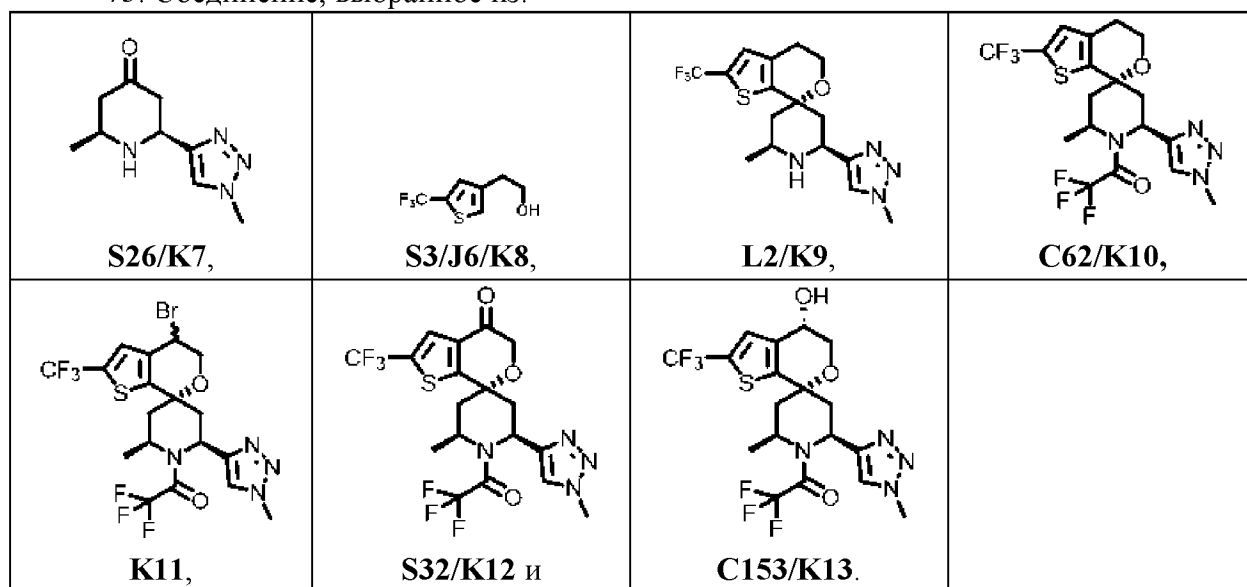
71. Способ по любому из пп. 68-70, отличающийся тем, что взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят при  $45^\circ\text{C}$ .

72. Способ получения соединения **I**, включающий превращение соединения, выбранного из

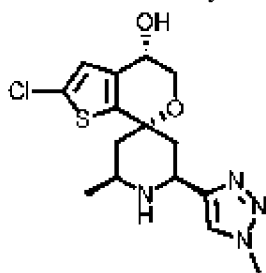


в соединение I.

73. Соединение, выбранное из:



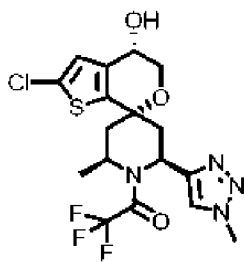
74. Способ получения соединения II:



Соединение II,

включающий превращение соединения C63/K18:



**C63/K18,**

в соединение **II**.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что указанное соединение **II** выделяют в виде формы С свободной формы соединения **II**.

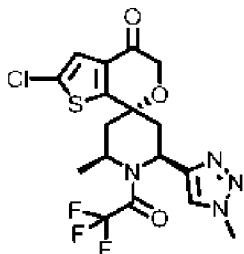
76. Способ по п. 74, отличающийся тем, что превращение соединения **C63/K18** в соединение **II** проводят в присутствии гидроксидного основания и протонного растворителя.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что указанное гидроксидное основание представляет собой гидроксид натрия (NaOH).

78. Способ по п. 76, отличающийся тем, что указанный протонный растворитель представляет собой 2-пропанол.

79. Способ по п. 76, отличающийся тем, что указанное гидроксидное основание представляет собой гидроксид натрия (NaOH), и протонный растворитель представляет собой 2-пропанол.

80. Способ по любому из пп. 74-79, отличающийся тем, что соединение **C63/K18** получают путем превращения соединения **S33/K17**:

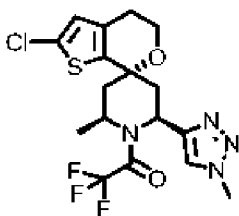
**S33/K17**

в соединение **C63/K18**.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что превращение соединения **S33/K17** в соединение **C63/K18** проводят в присутствии димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия  $(\text{RhCl}_2\text{Cp}^*)_2$ , (R, R)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина ((R, R)-TsDPEN), муравьиной кислоты ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ) и триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

82. Способ по пп. 80 или 81, отличающийся тем, что превращение соединения **S33/K17** в соединение **C63/K18** проводят при температуре от -15 до 0°C.

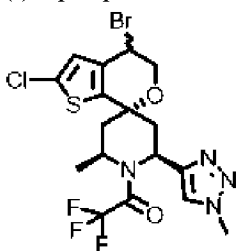
83. Способ по любому из пп. 80-82, отличающийся тем, что соединение **S33/K17** получают путем превращения соединения **C154/K15**:

**C154/K15**

в соединение **S33/K17**.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что превращение соединения **C154/K15** в соединение **S33/K17** включает:

(i) превращение соединения **C154/K15** в соединение **K16**:



**K16**; и

(ii) превращение соединения **K16** в соединение **S33/K17**.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что стадия (i) включает приведение соединения **C154/K15** во взаимодействие с 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрилом (AIBN) с получением соединения **K16**.

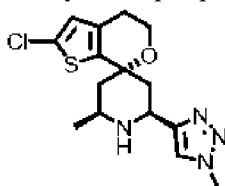
86. Способ по пп. 84 или 85, отличающийся тем, что стадию (i) проводят при 50°C.

87. Способ по любому из пп. 84-86, отличающийся тем, что стадия (ii) включает приведение соединения **K16** во взаимодействие с аминовым основанием.

88. Способ по любому из пп. 84-86, отличающийся тем, что стадия (ii) включает приведение соединения **K16** во взаимодействие с триэтиламино (Et<sub>3</sub>N).

89. Способ по любому из пп. 84-86, отличающийся тем, что стадию (ii) проводят при 75°C.

90. Способ по любому из пп. 83-89, отличающийся тем, что соединение **C154/K15** получают путем превращения соединения **L1/K14**:

**L1/K14**

в соединение **C154/K15**.

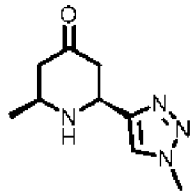
91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что превращение соединения **L1/K14** в соединение **C154/K15** проводят в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты (ТФУКА) и аминового основания.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанное аминовое основание

представляет собой триэтиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

93. Способ по любому из пп. 90-92, отличающийся тем, что превращение соединения **L1/K14** в соединение **C154/K15** проводят при  $5^\circ\text{C}$ .

94. Способ по любому из пп. 90-93, отличающийся тем, что соединение **L1/K14** получают путем приведения соединения **S26/K7**:



**S26/K7**,

во взаимодействие с соединением **S2**:



**S2**,

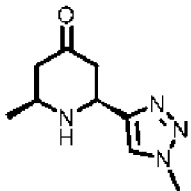
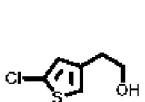
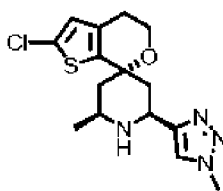
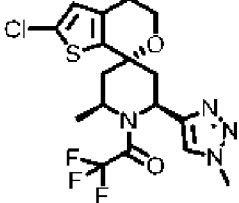
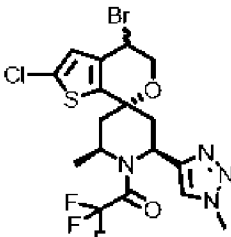
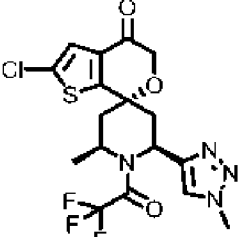
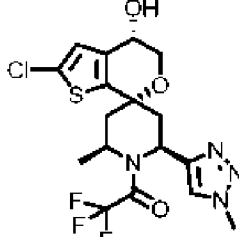
с получением соединения **L1/K14**.

95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят в присутствии кислоты.

96. Способ по п. 96, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой метансульфо кислоту ( $\text{MsOH}$ ).

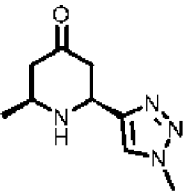

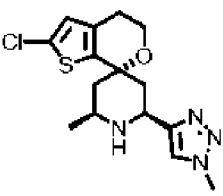
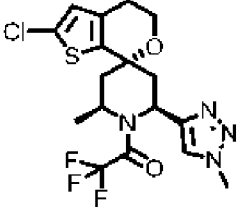
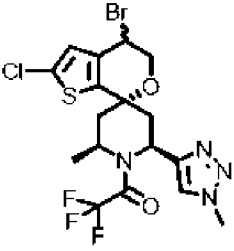
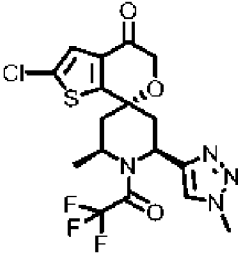
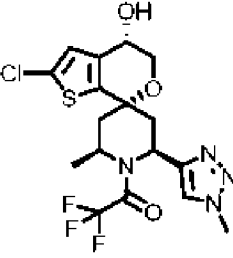
97. Способ по любому из пп. 94-96, отличающийся тем, что взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят при  $39^\circ\text{C}$ .

98. Способ получения соединения **II**, включающий превращение соединения, выбранного из

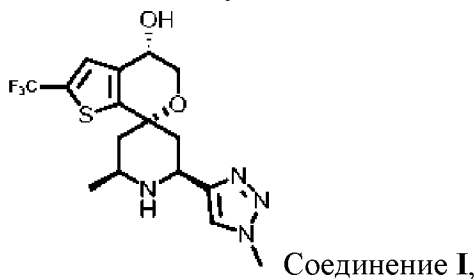
 <p><b>S26/K7</b>,</p>	 <p><b>S2</b>,</p>	 <p><b>L1/K14</b>,</p>	 <p><b>C154/K15</b>,</p>
 <p><b>K16</b>,</p>	 <p><b>S33/K17</b> и</p>	 <p><b>C63/K18</b></p>	

в соединение **II**.

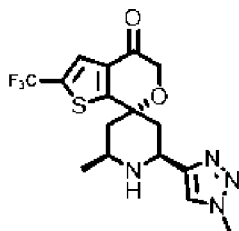
99. Соединение, выбранное из:

 <b>S26/K7,</b>	 <b>S2,</b>	 <b>L1/K14,</b>	 <b>C154/K15,</b>
 <b>K16,</b>	 <b>S33/K17 и</b>	 <b>C63/K18.</b>	

100. Способ получения соединения **I**:



включая превращение соединения **20a**:



**20a,**

в соединение **I**.

101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что указанное соединение **I** выделяют в виде соединения **I·H<sub>2</sub>O**.

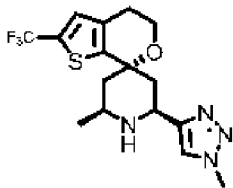
102. Способ по п. 100, отличающийся тем, что указанное соединение **I** выделяют в виде соединения **I·H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>**.

103. Способ по любому из пп. 100-102, отличающийся тем, что превращение соединения **20a** в соединение **I** проводят в присутствии димера хлорида пентаметилциклопентадиенилродия (RhCl<sub>2</sub>Cp\*)<sub>2</sub>, (R, R)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина ((R, R)-TsDPEN), муравьиной кислоты (HCO<sub>2</sub>H) и триэтиламина (Et<sub>3</sub>N).

104. Способ по любому из пп. 100-103, отличающийся тем, что превращение соединения **20a** в соединение **I** проводят при температуре от -15 до 0°C.

105. Способ по любому из пп. 100-104, отличающийся тем, что соединение **20a**

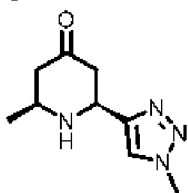
получают путем превращения соединения **L2/K9**:



Соединение **L2/K9**,  
в соединение **20a**.

106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что превращение соединения **L2/K9** в соединение **20a** проводят в присутствии тетрафторбората 2,4,6-трифенилпирилия, метансульфокислоты (MsOH), 460 нм светодиодов и смеси воздух/N<sub>2</sub>.

107. Способ по пп. 105 или 106, отличающийся тем, что соединение **L2/K9** получают путем приведения соединения **S26/K7**:



**S26/K7**,  
во взаимодействие с соединением **S3/J6/K8**:

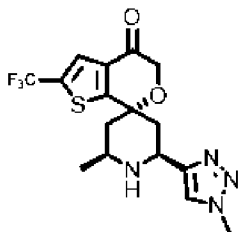


**S3/J6/K8**,  
с получением соединения **L2/K9**.

108. Способ по любому из пп. 105-107, отличающийся тем, что взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят в присутствии метансульфокислоты (MsOH).

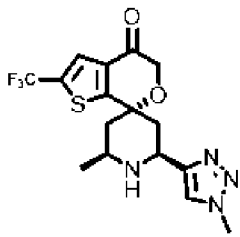
109. Способ по любому из пп. 105-108, отличающийся тем, что взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S3/J6/K8** проводят при 39°C.

110. Способ получения соединения **I**, включающий превращение соединения **20a**:

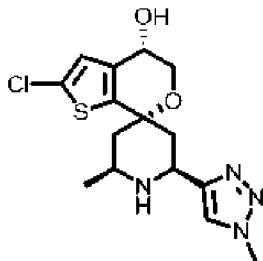


**20a**  
в соединение **I**.

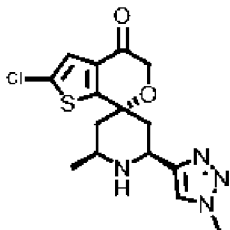
111. Соединение **20a**:



112. Способ получения соединения **II**:



Соединение **II**,  
включающий превращение соединения **20b**:

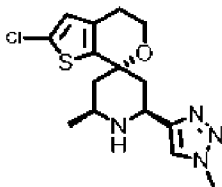


Соединение **20b**,  
в соединение **II**.

113. Способ по п. 112, отличающийся тем, что превращение соединения **20b** в соединение **II** проводят в присутствии димера хлорида пентаметилциклопентаденилродия ( $\text{RhCl}_2\text{Cp}^*$ )<sub>2</sub>, (*R, R*)-*N*-(*p*-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина ((*R, R*)-TsDPEN), муравьиной кислоты ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ) и триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).

114. Способ по пп. 112 или 113, отличающийся тем, что превращение соединения **20b** в соединение **II** проводят при температуре от  $-15$  до  $0^\circ\text{C}$ .

115. Способ по любому из пп. 112-114, отличающийся тем, что соединение **20b** получают путем превращения соединения **L1/K14**:

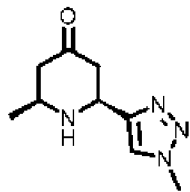


Соединение **L1/K14**,  
в соединение **20b**.

116. Способ по п. 115, отличающийся тем, что превращение соединения **L1/K14** в соединение **20b** проводят в присутствии тетрафторбората 2,4,6-трифенилпирилия, метансульфонокислоты ( $\text{MsOH}$ ), 460 нм светодиодов и смеси воздух/ $\text{N}_2$ .

117. Способ по пп. 115 или 116, отличающийся тем, что соединение **L1/K14**

получают путем приведения соединения **S26/K7**:



Соединение **S26/K7**,

во взаимодействие с соединением **S2**:



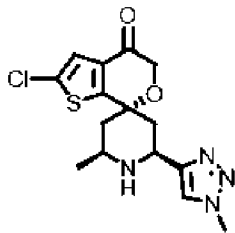
**S2**,

с получением соединения **L1/K14**.

118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят в присутствии метансульфокислоты (MsOH).

119. Способ по пп. 117 или 118, отличающийся тем, что взаимодействие соединения **S26/K7** с соединением **S2** проводят при 39°C.

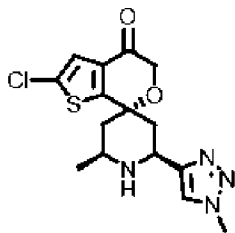
120. Способ получения соединения **II**, включающий превращение соединения **20b**:



**20b**

в соединение **I**.

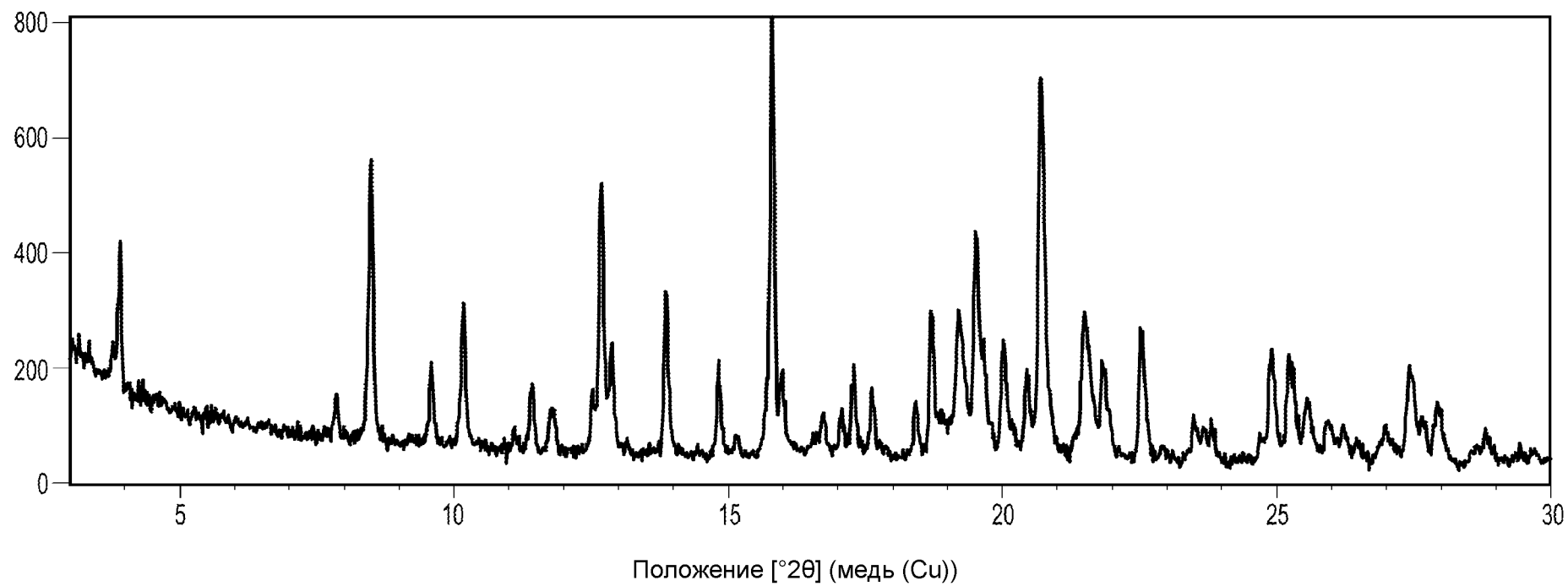
121. Соединение **20b**:



**20b**.

По доверенности

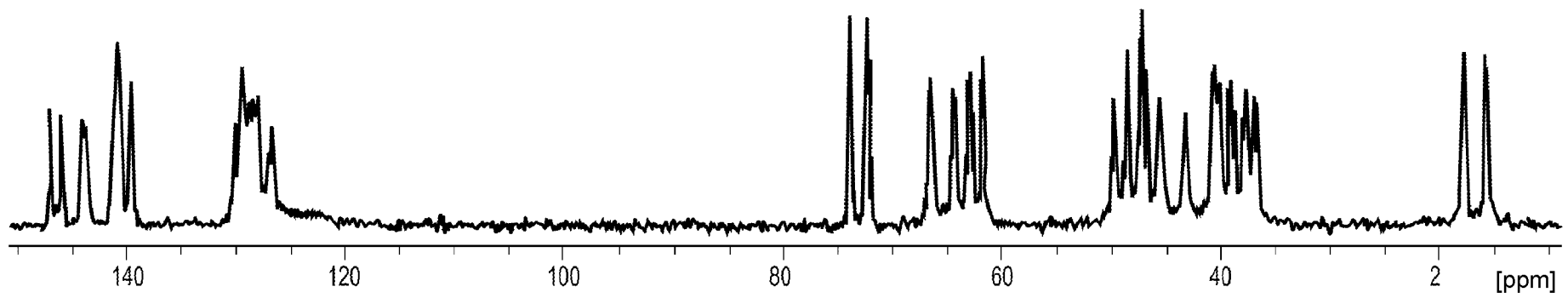
Импульсы



**ФИГ. 1**

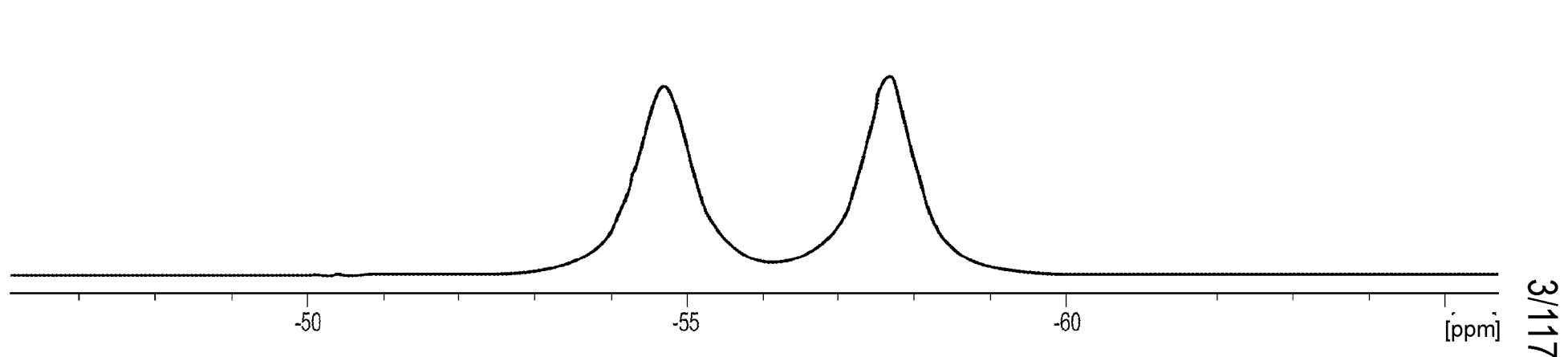
580674



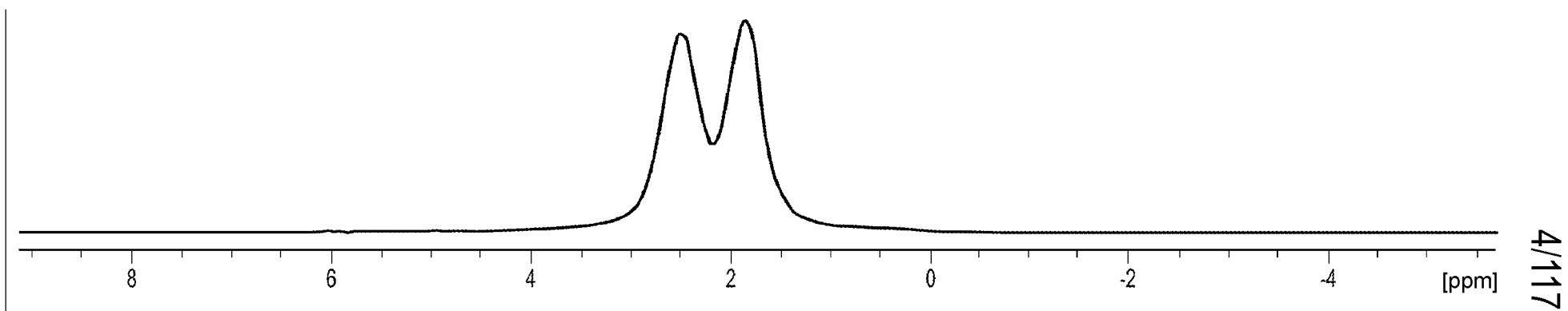


2/117

**ФИГ. 2**



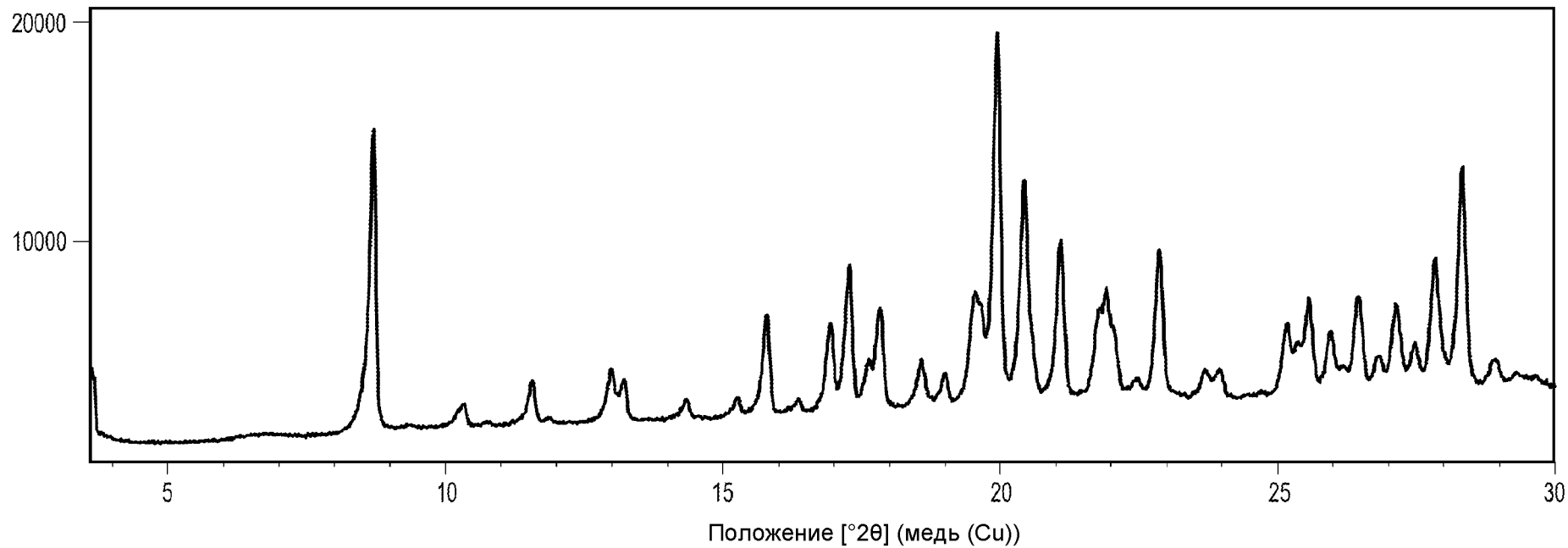
**ФИГ. 3**



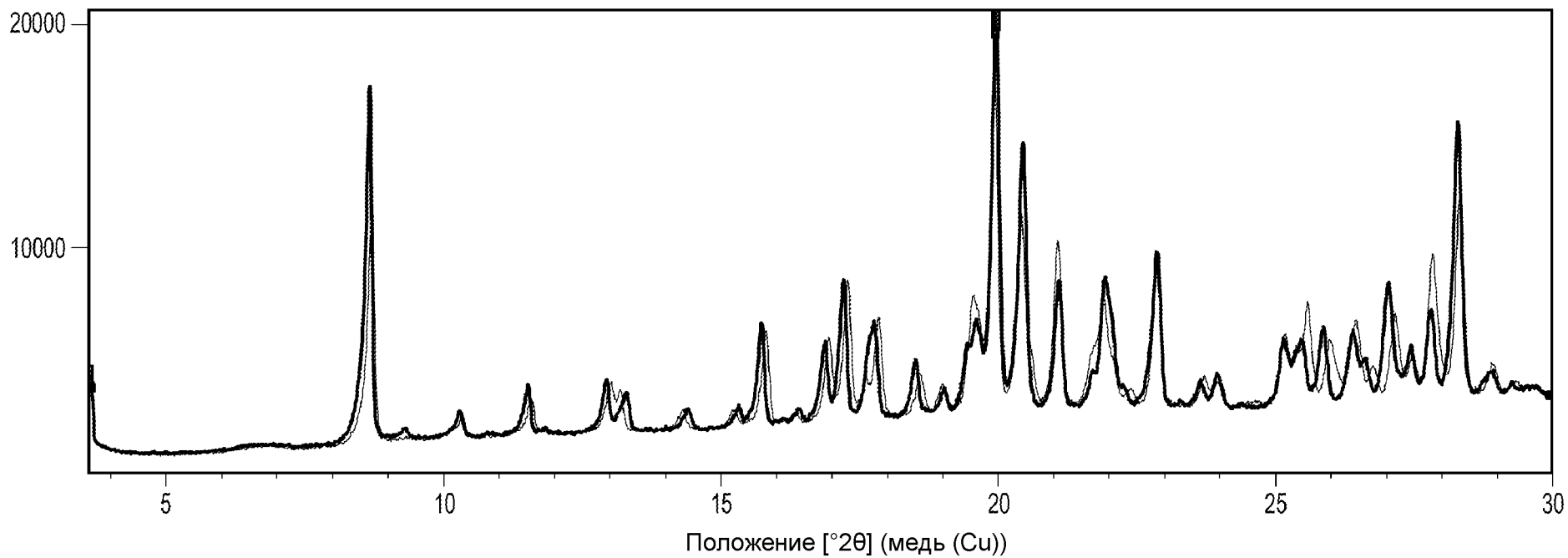
4/117

**ФИГ. 4**

Импульсы

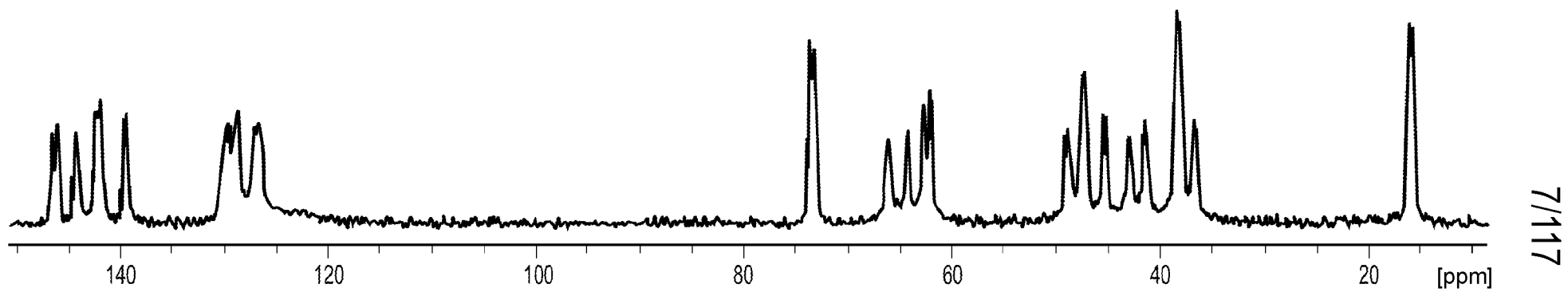


**ФИГ. 5**

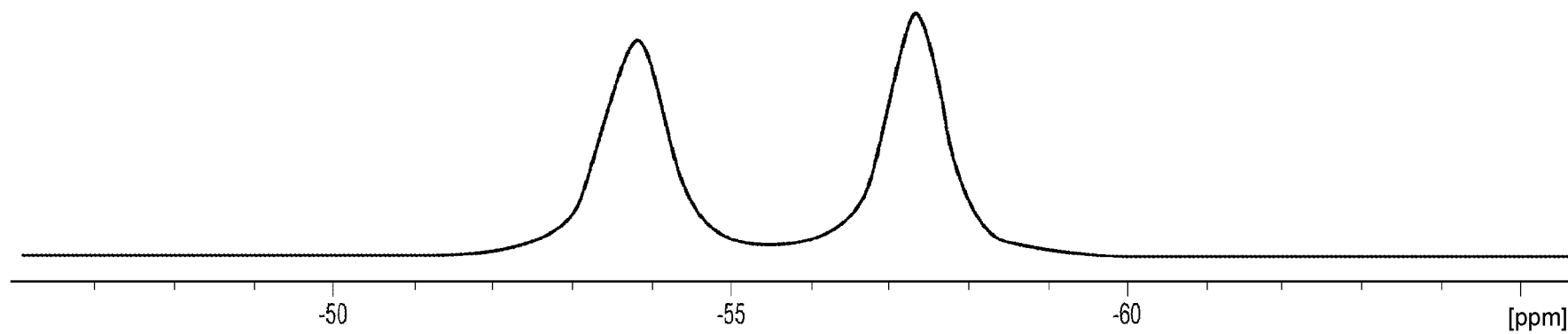


6/117

**ФИГ. 6**

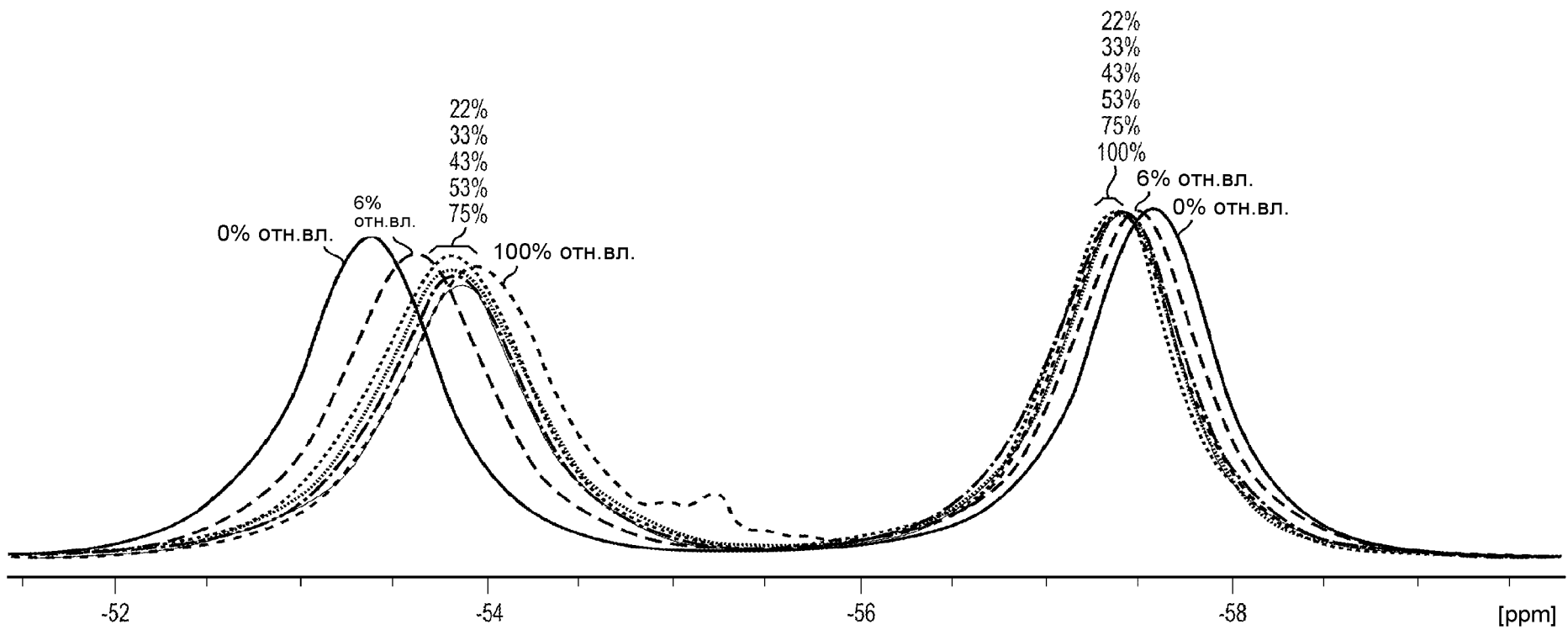


**ФИГ. 7**



8/117

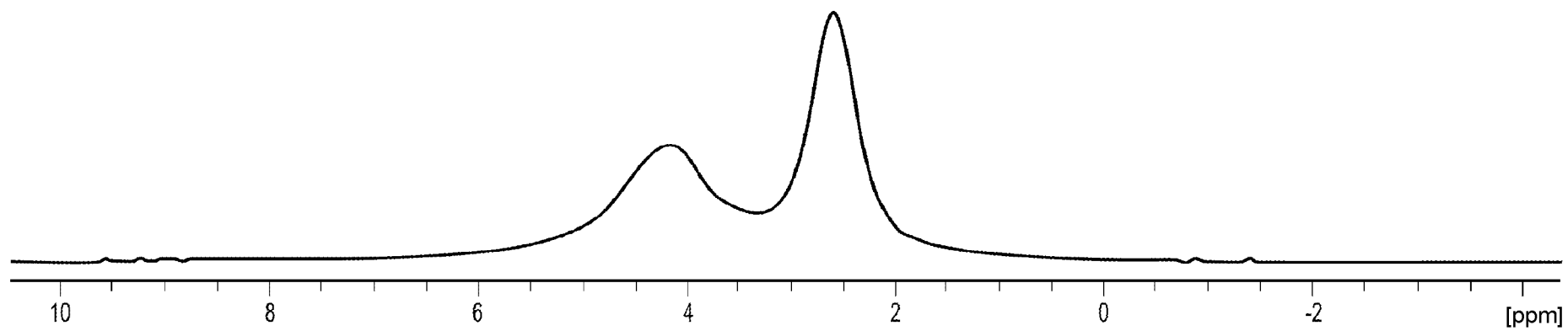
**ФИГ. 8**



9/117

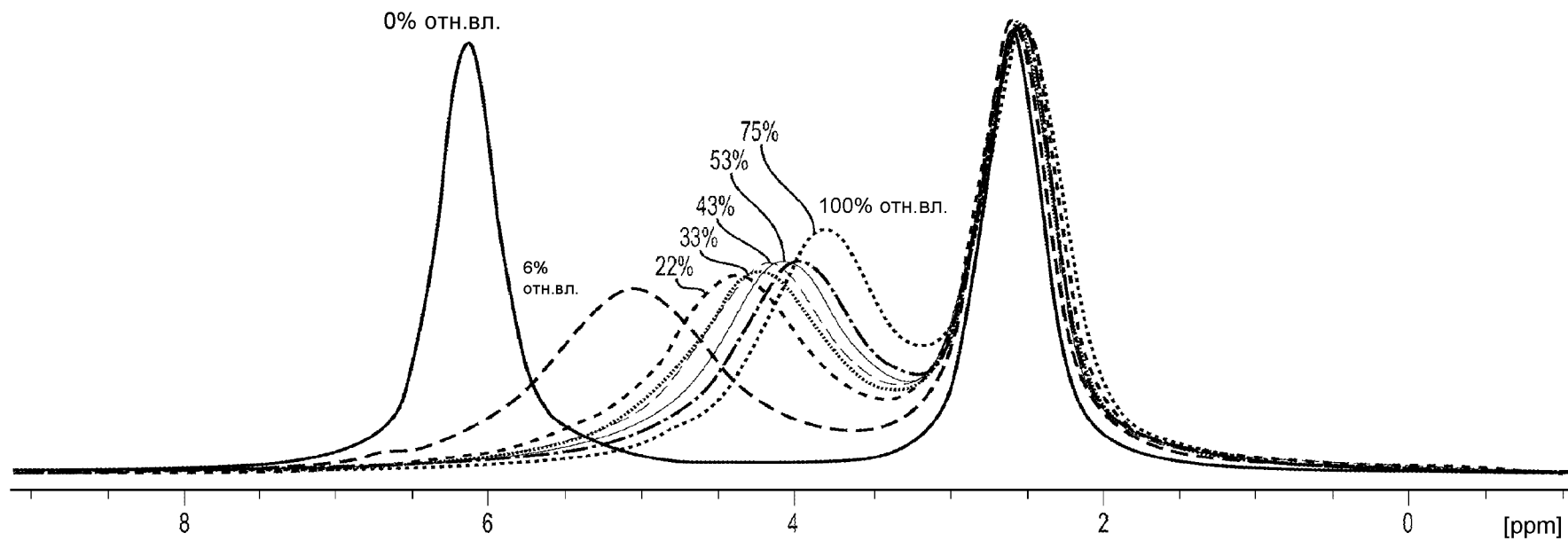
**ФИГ. 9**





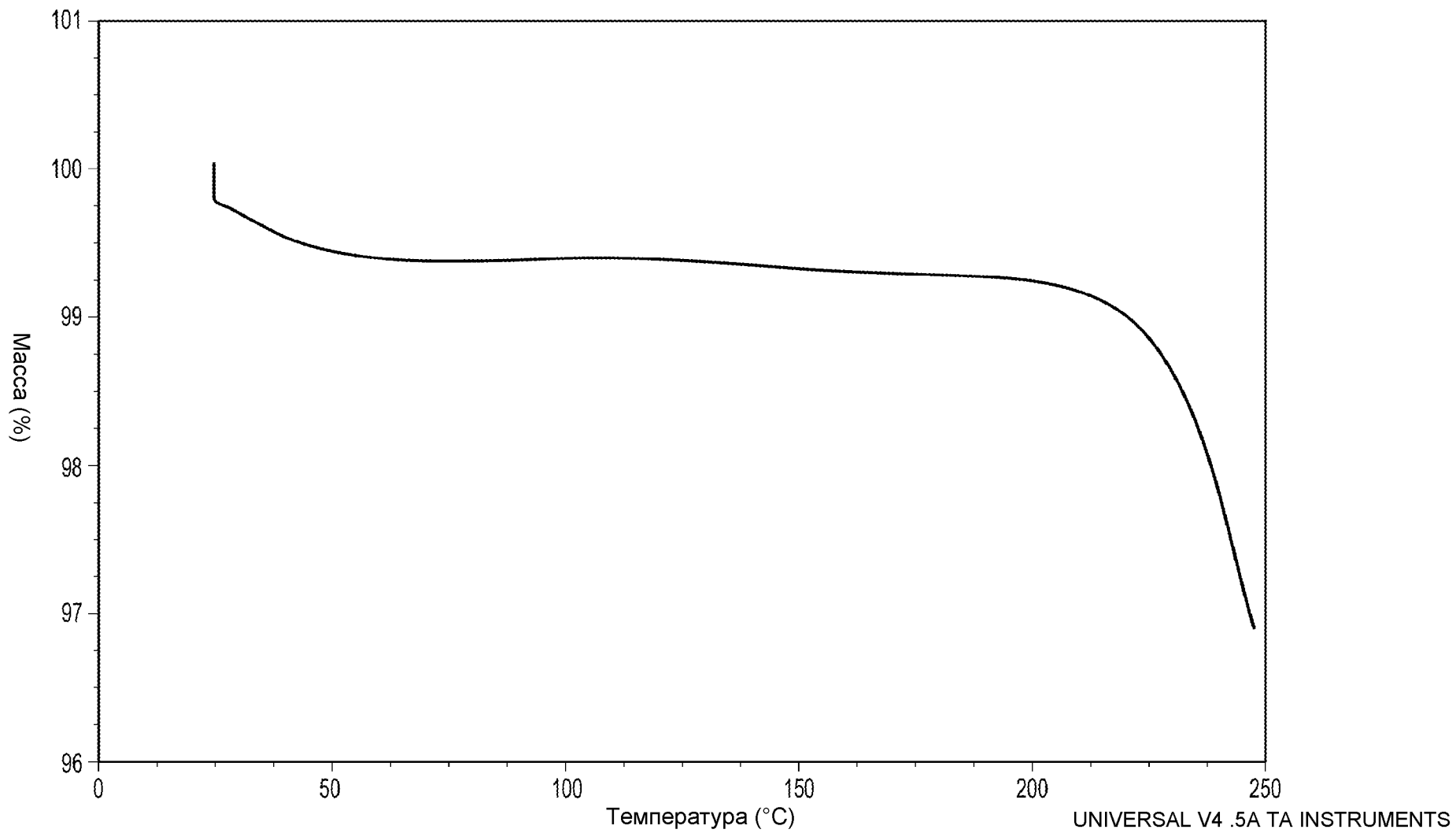
10/117

**ФИГ. 10**



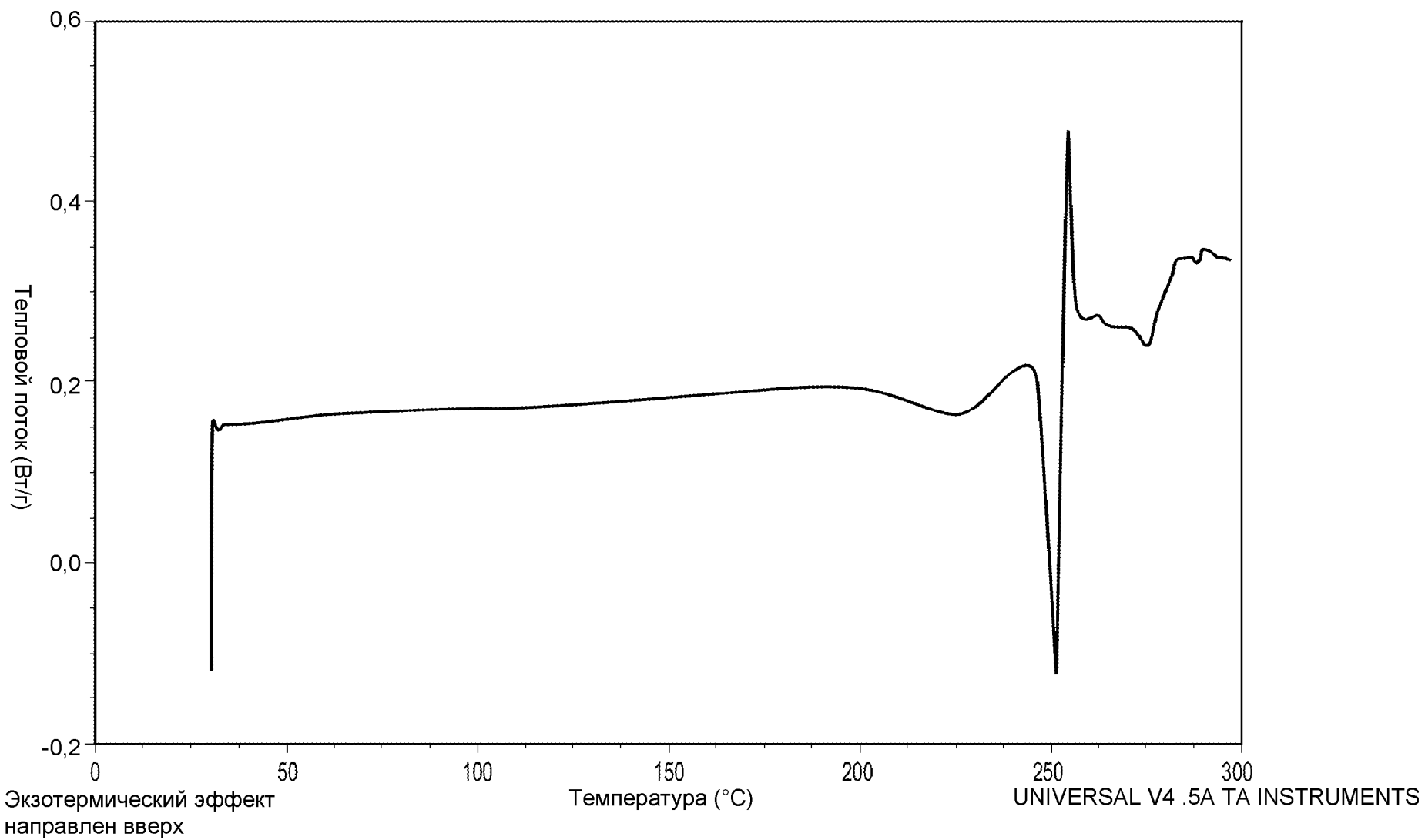
**ФИГ. 11**

11/117

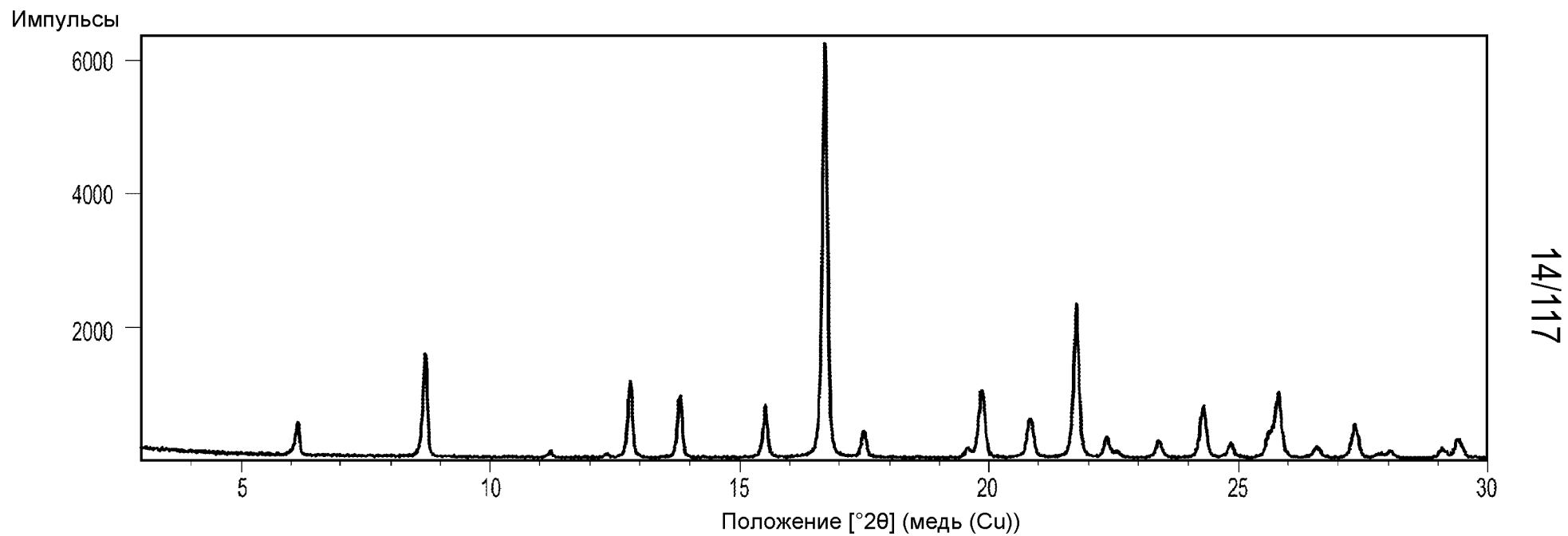


12/117

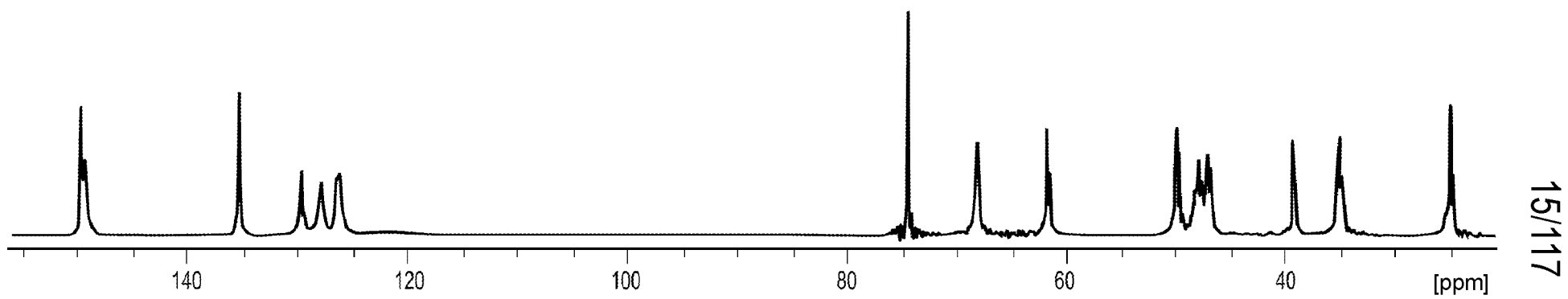
**ФИГ. 12**



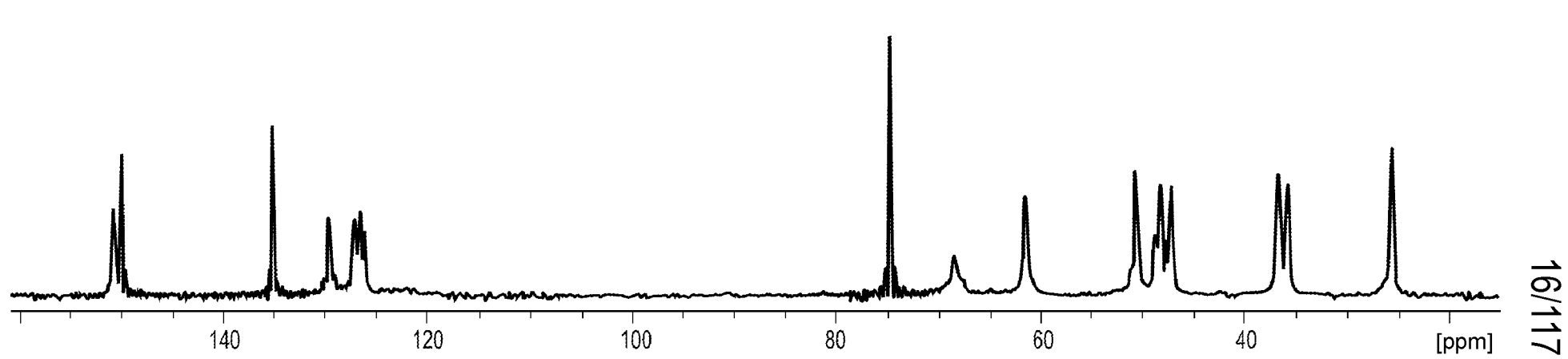
**ФИГ. 13**



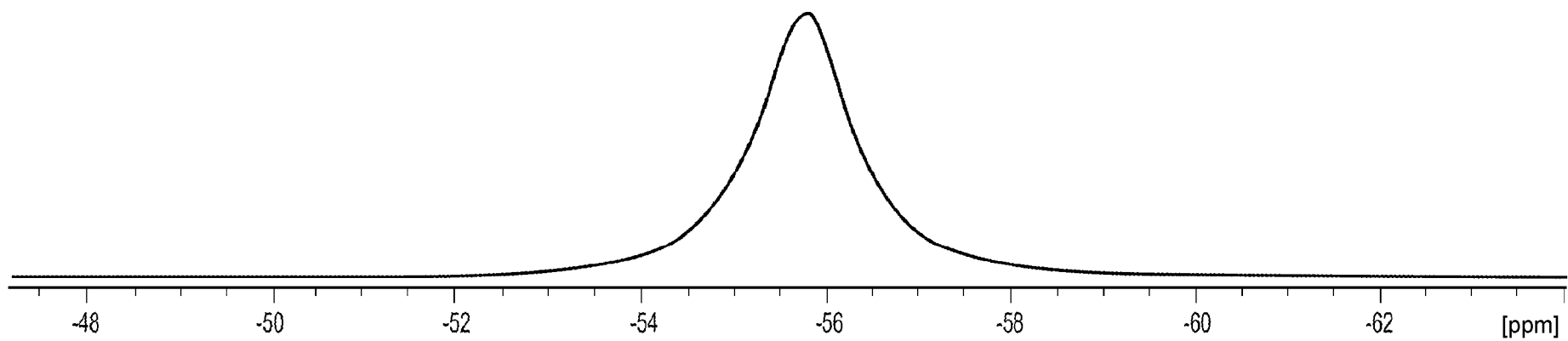
**ФИГ. 14**



**ФИГ. 15**



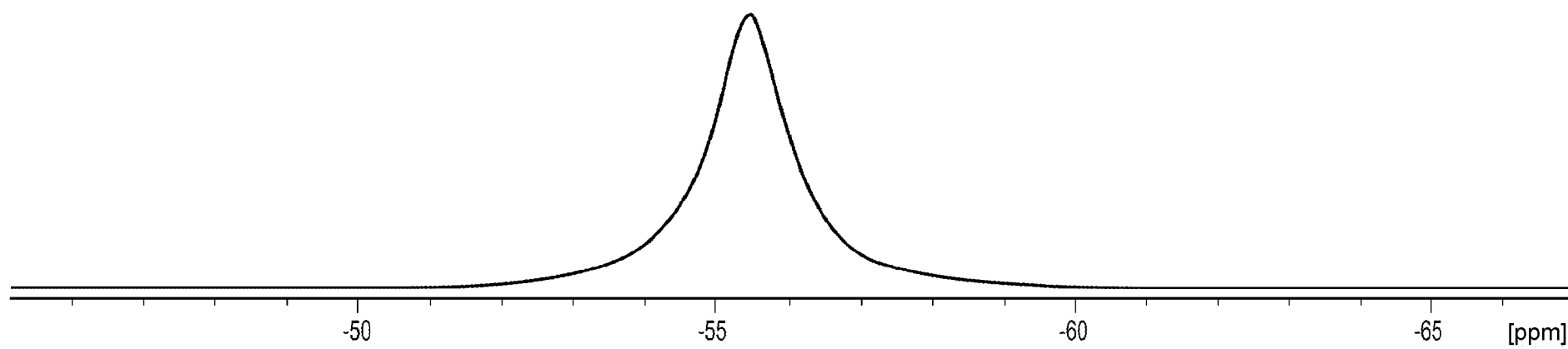
**ФИГ. 16**



17/117

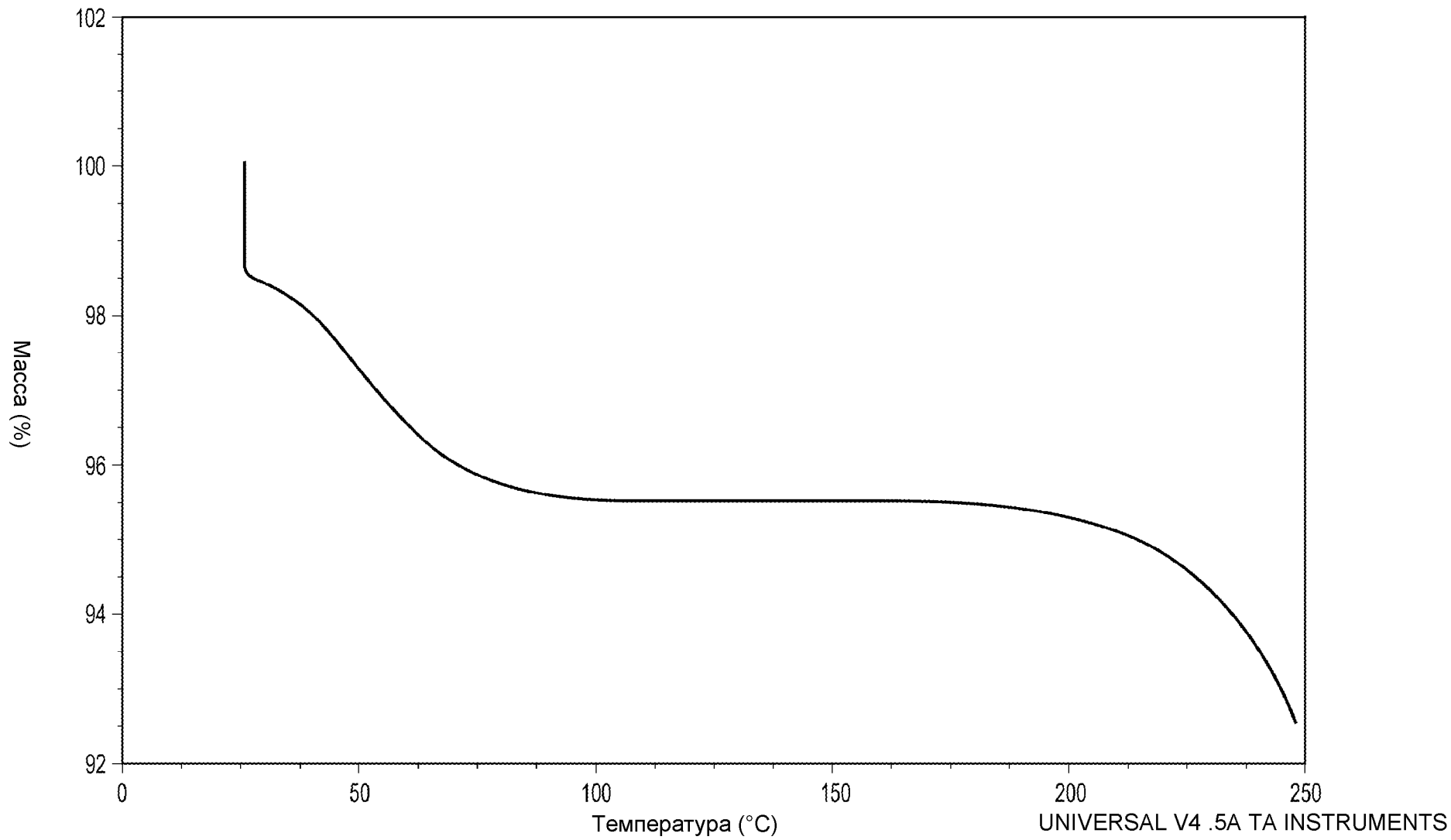
**ФИГ. 17**





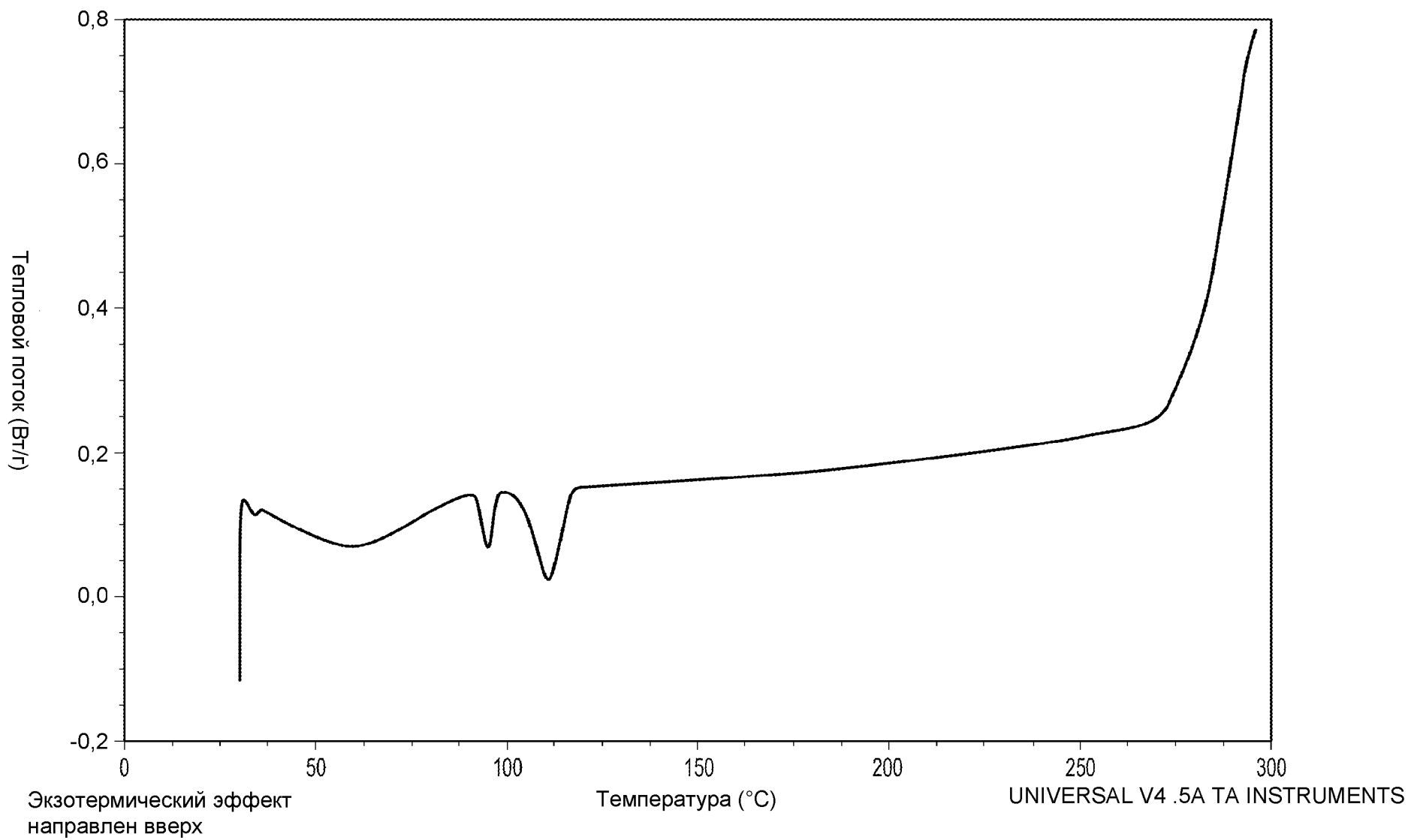
18/117

**ФИГ. 18**



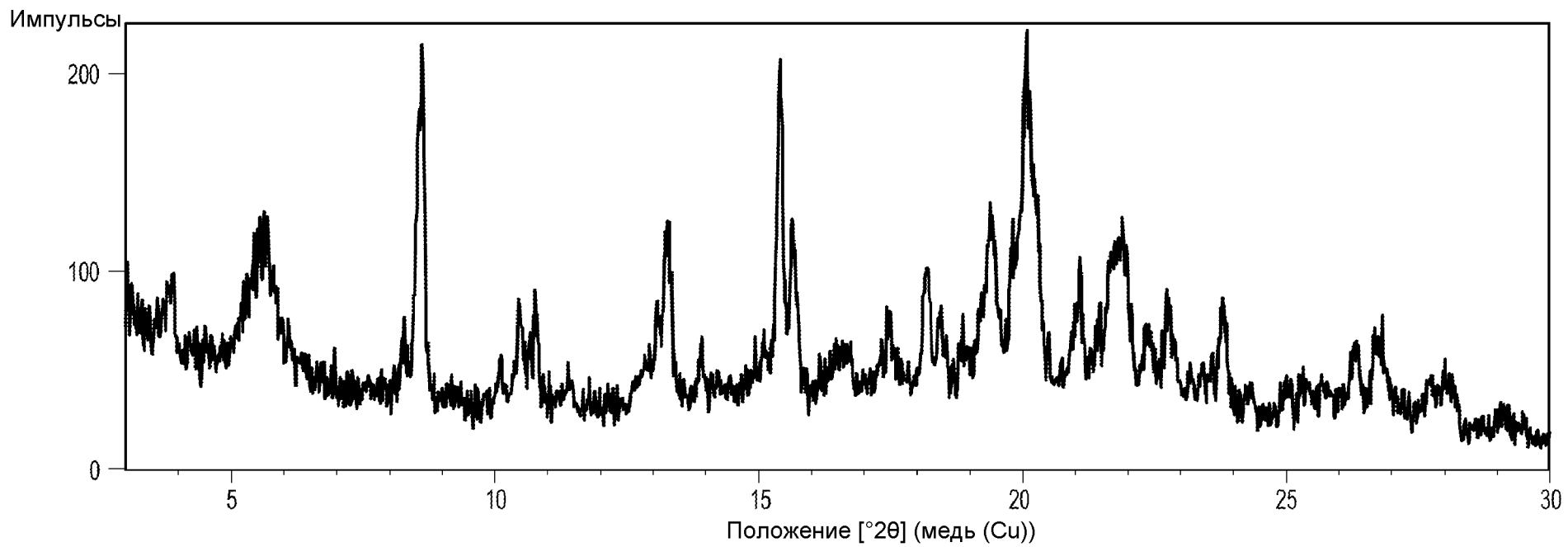
19/117

**ФИГ. 19**



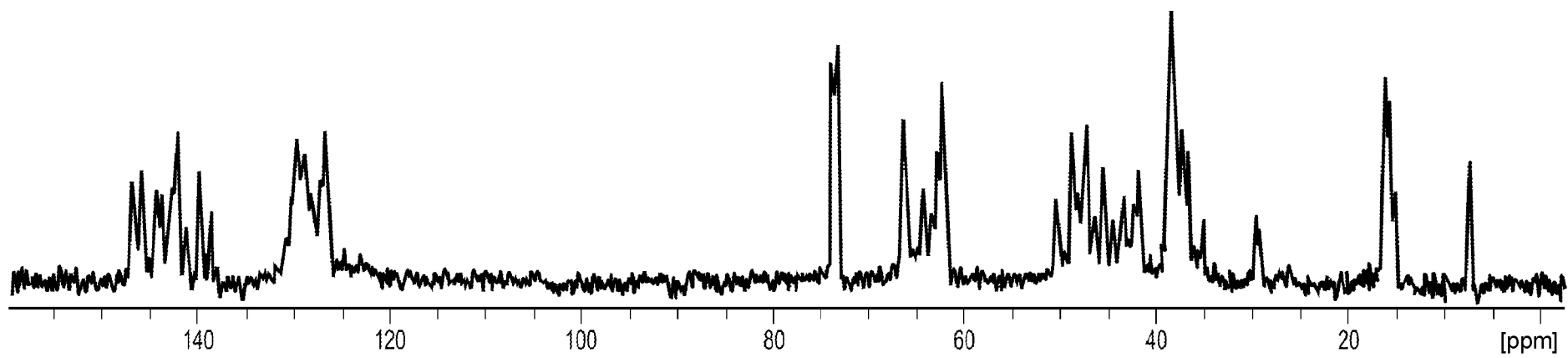
20/117

**ФИГ. 20**



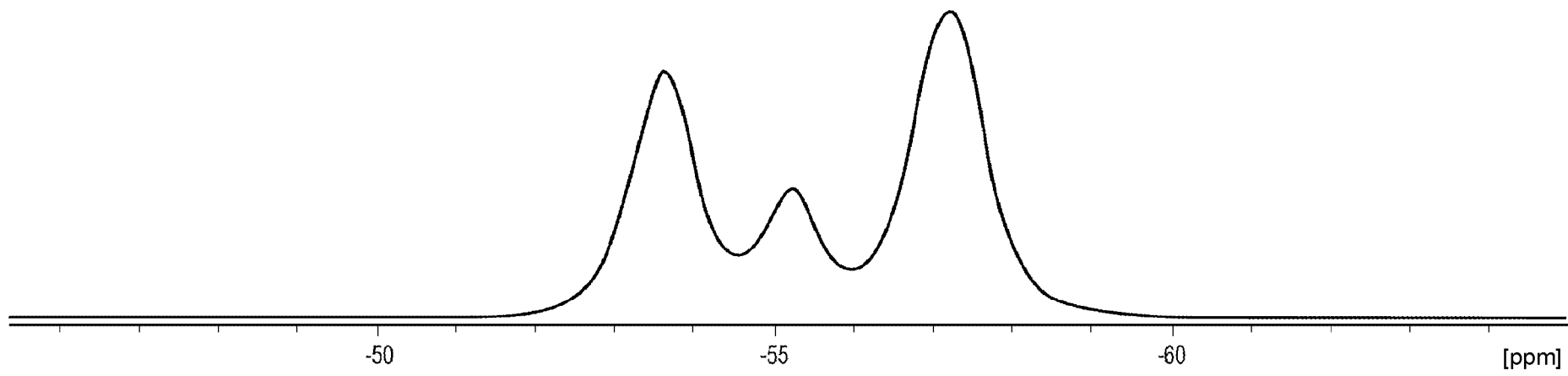
21/117

**ФИГ. 21**



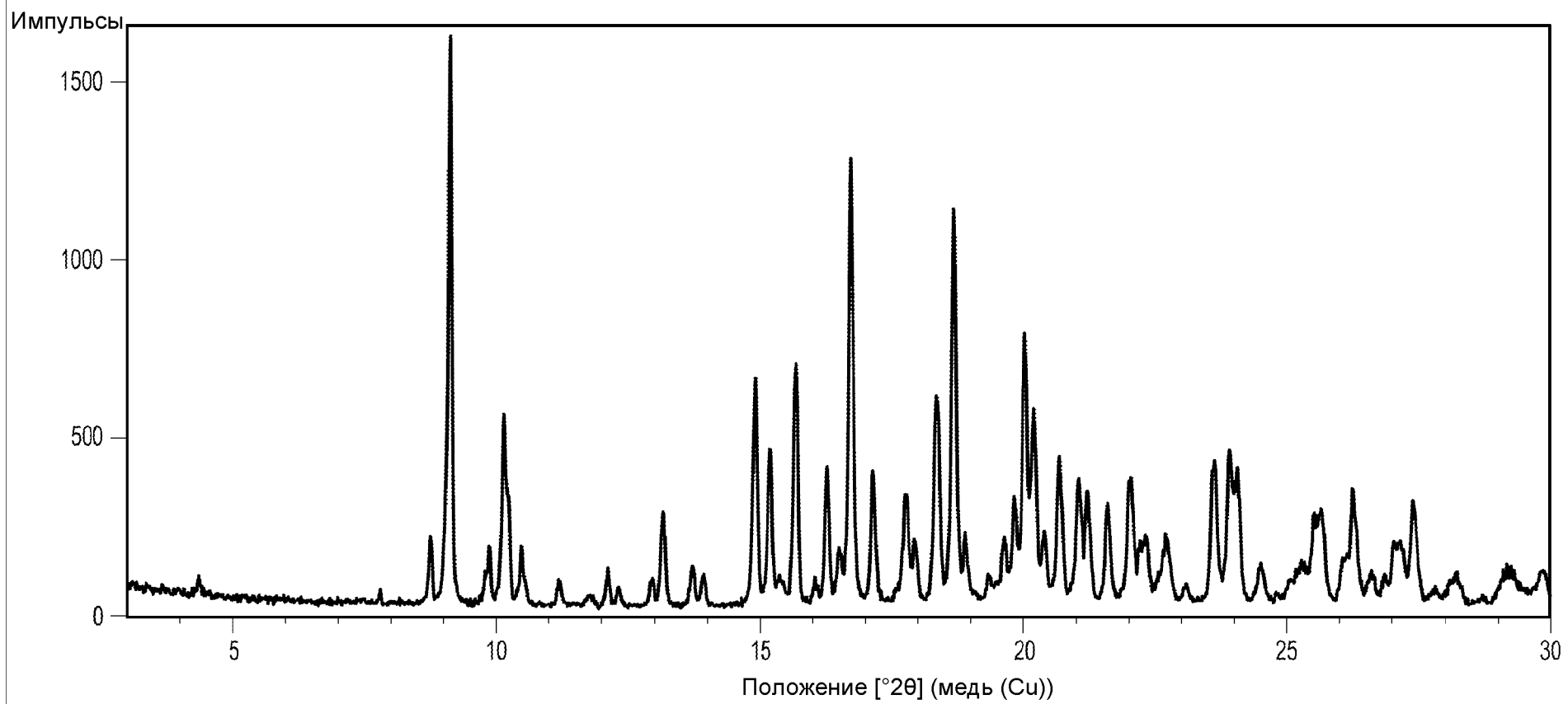
22/117

**ФИГ. 22**



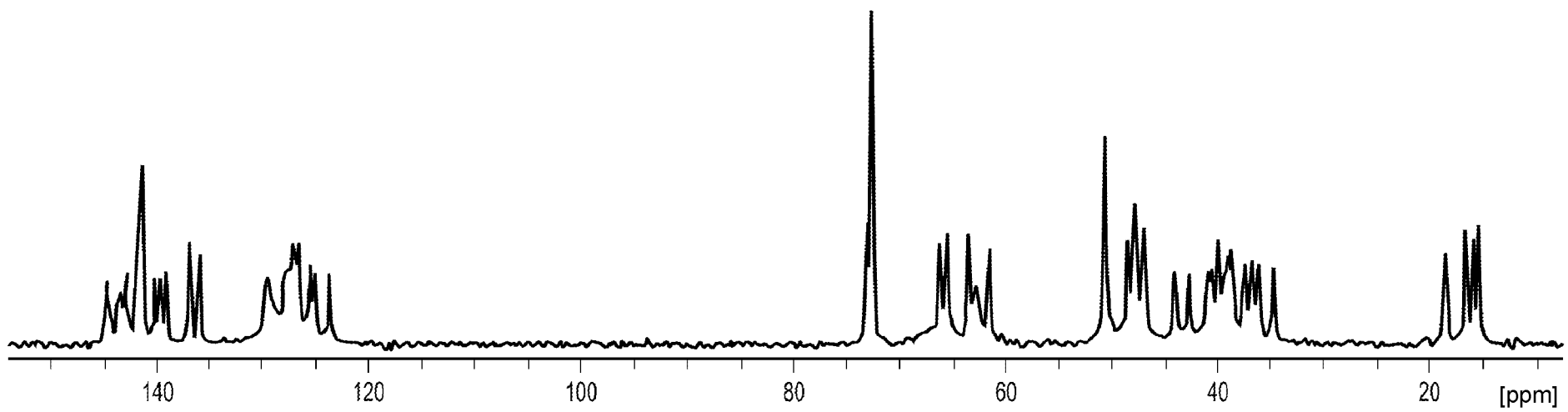
23/117

**ФИГ. 23**



24/117

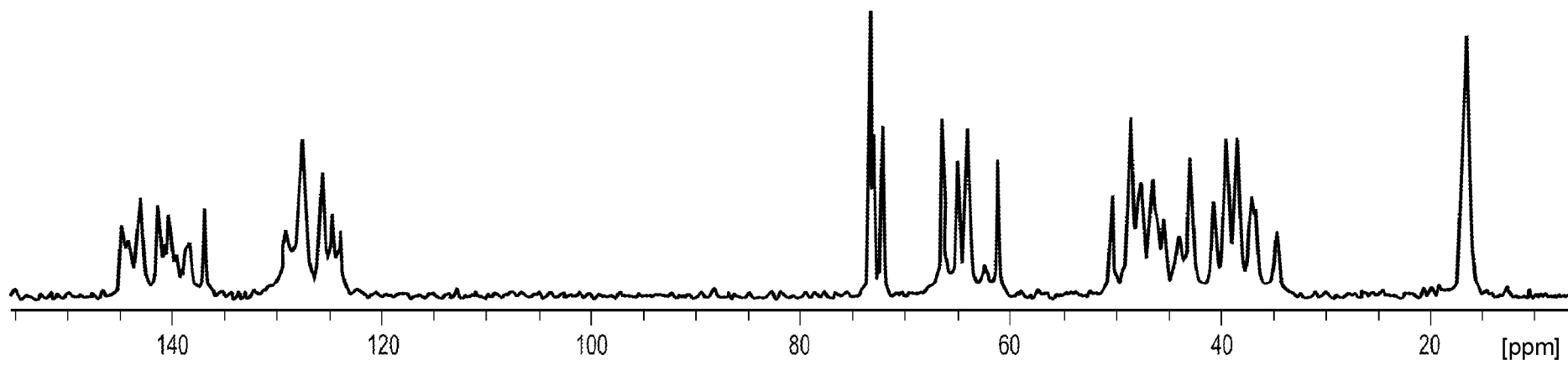
**ФИГ. 24**



25/117

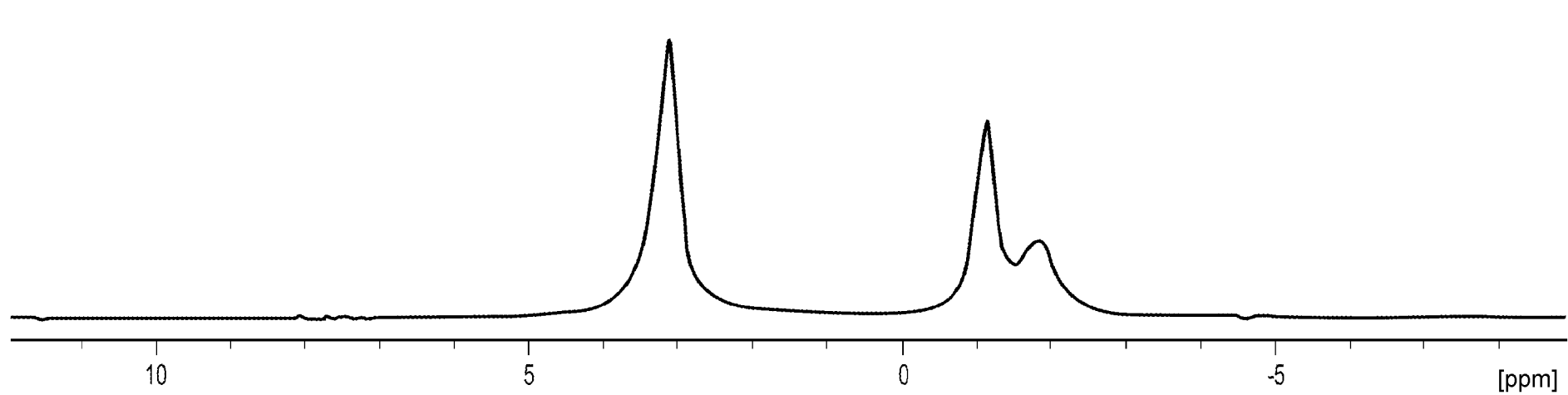
**ФИГ. 25**



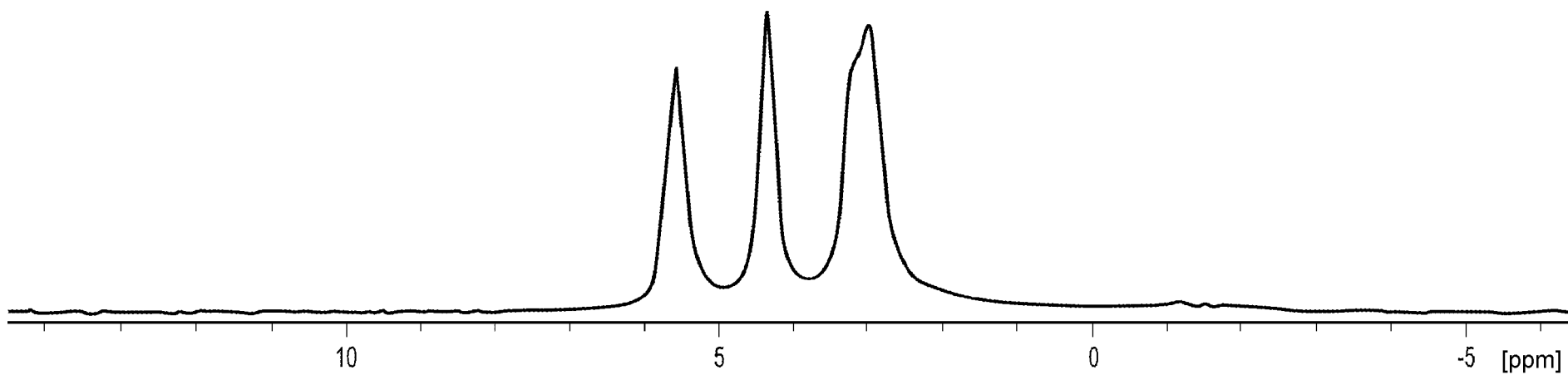


26/117

**ФИГ. 26**

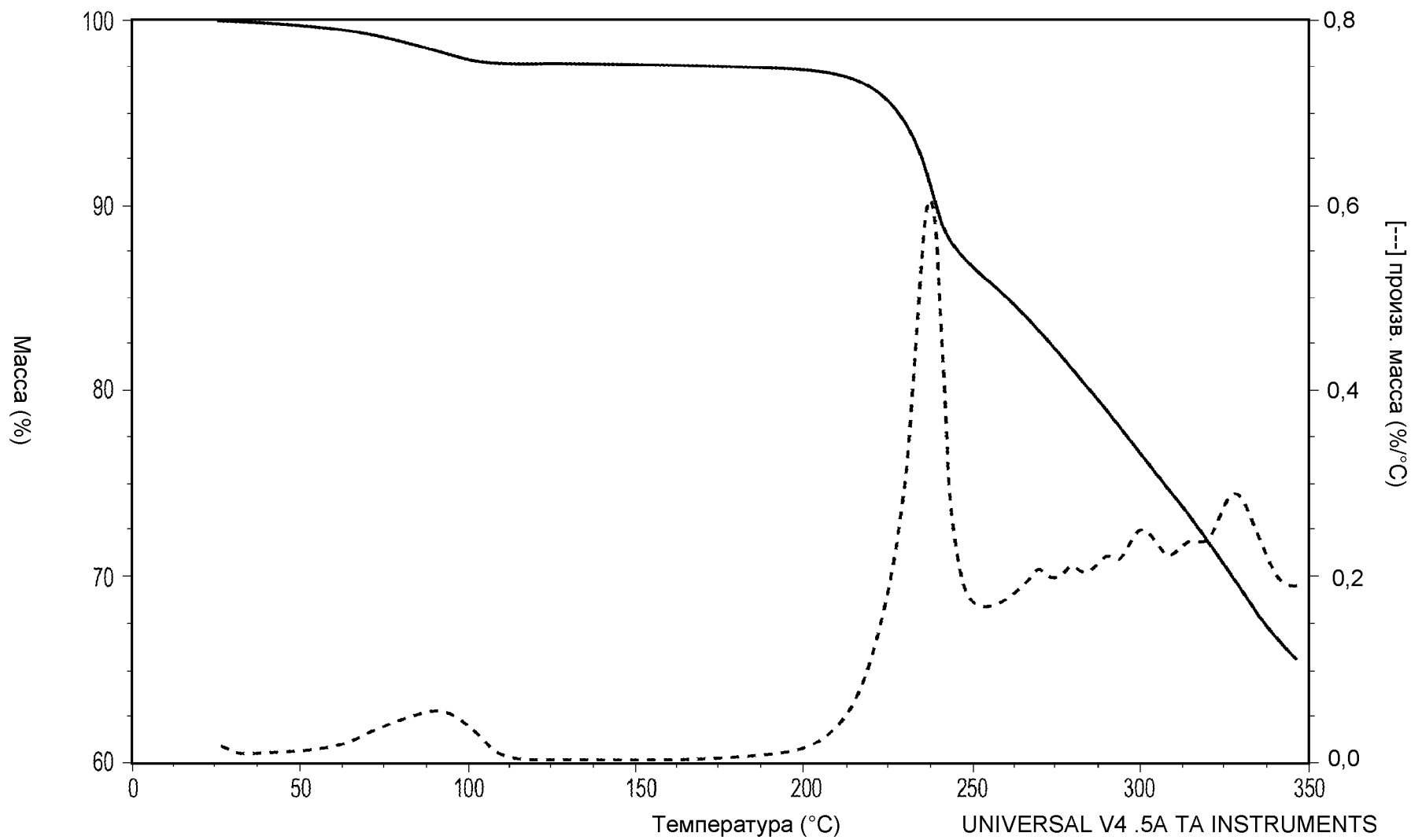


**ФИГ. 27А**



**ФИГ. 27В**

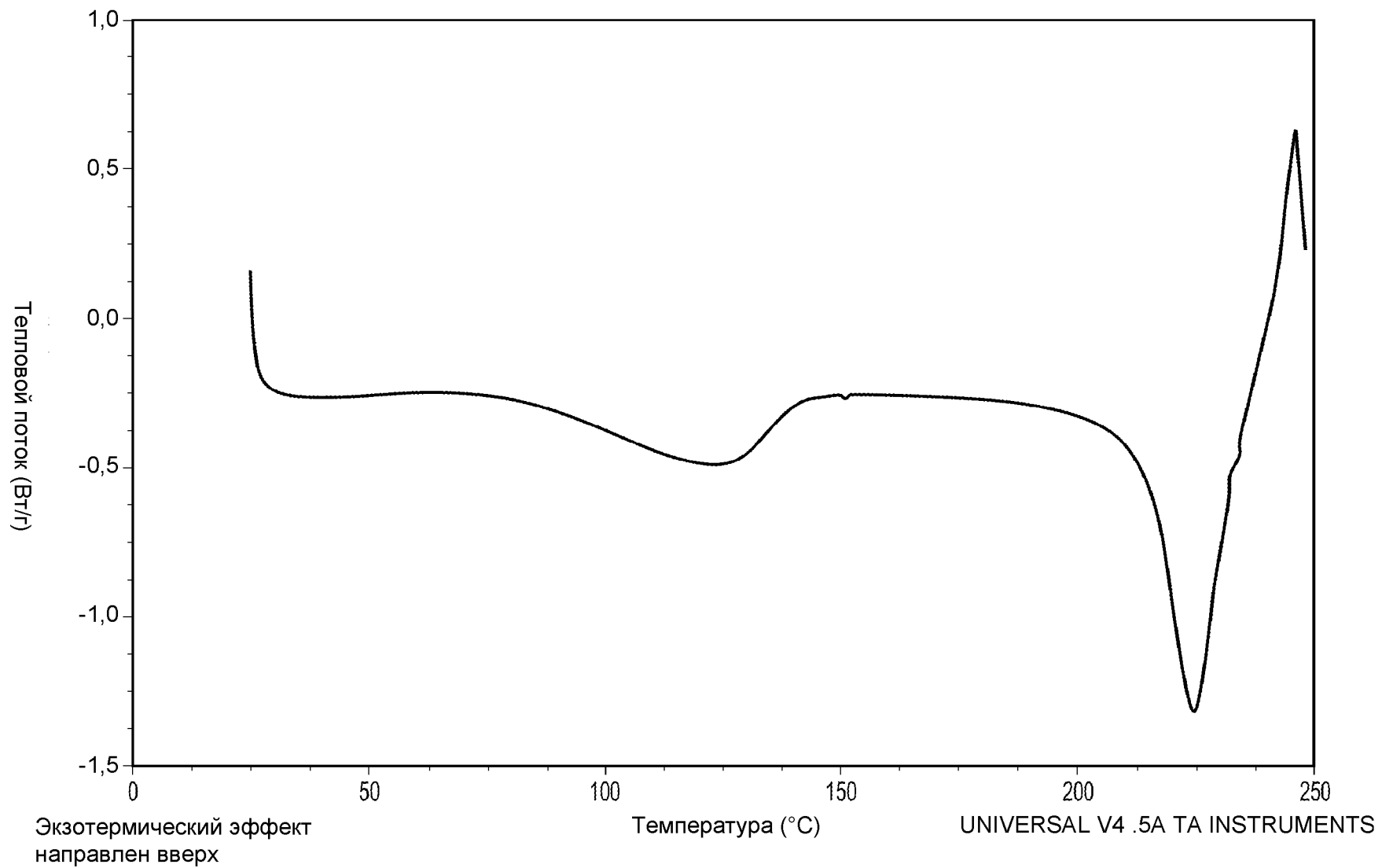
27/117



28/117

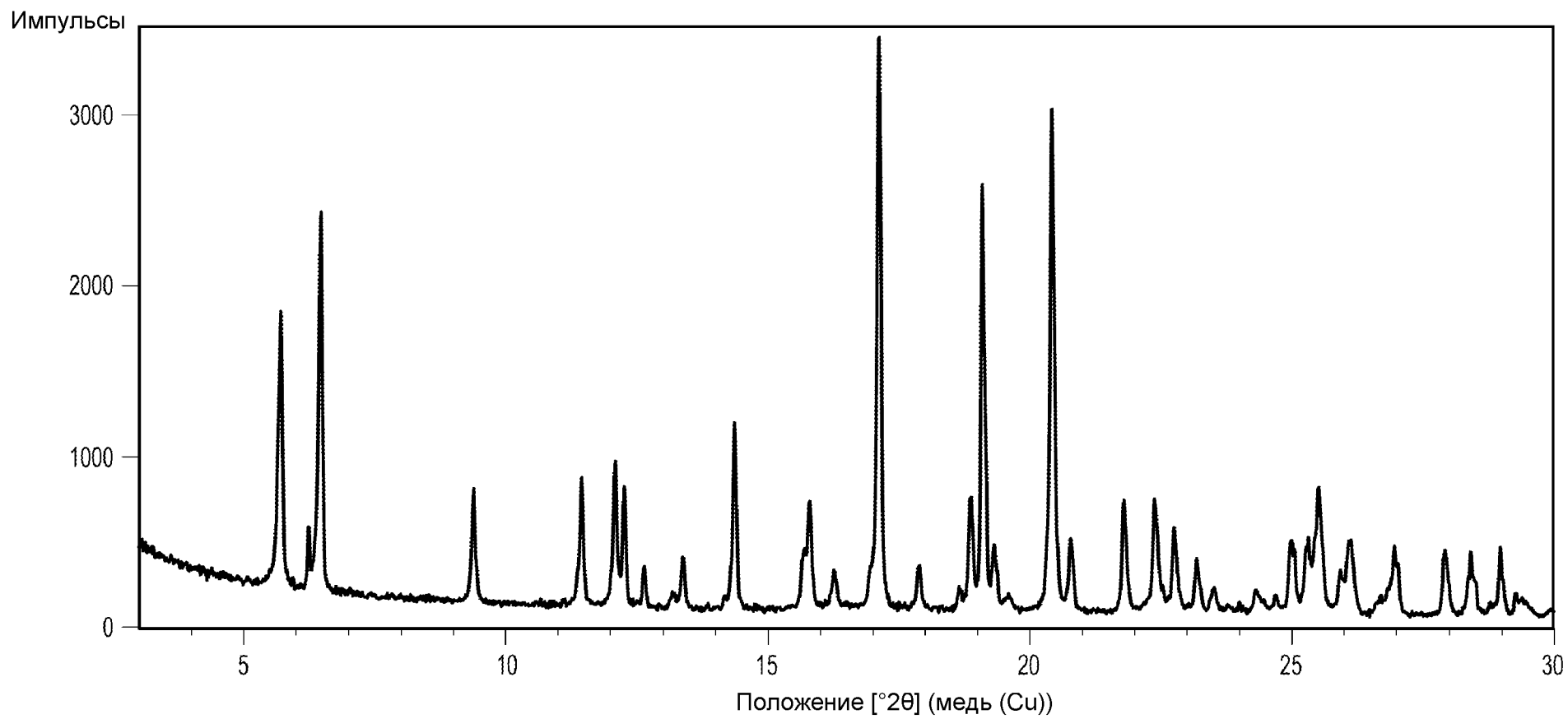
**ФИГ. 28**

UNIVERSAL V4 .5A TA INSTRUMENTS



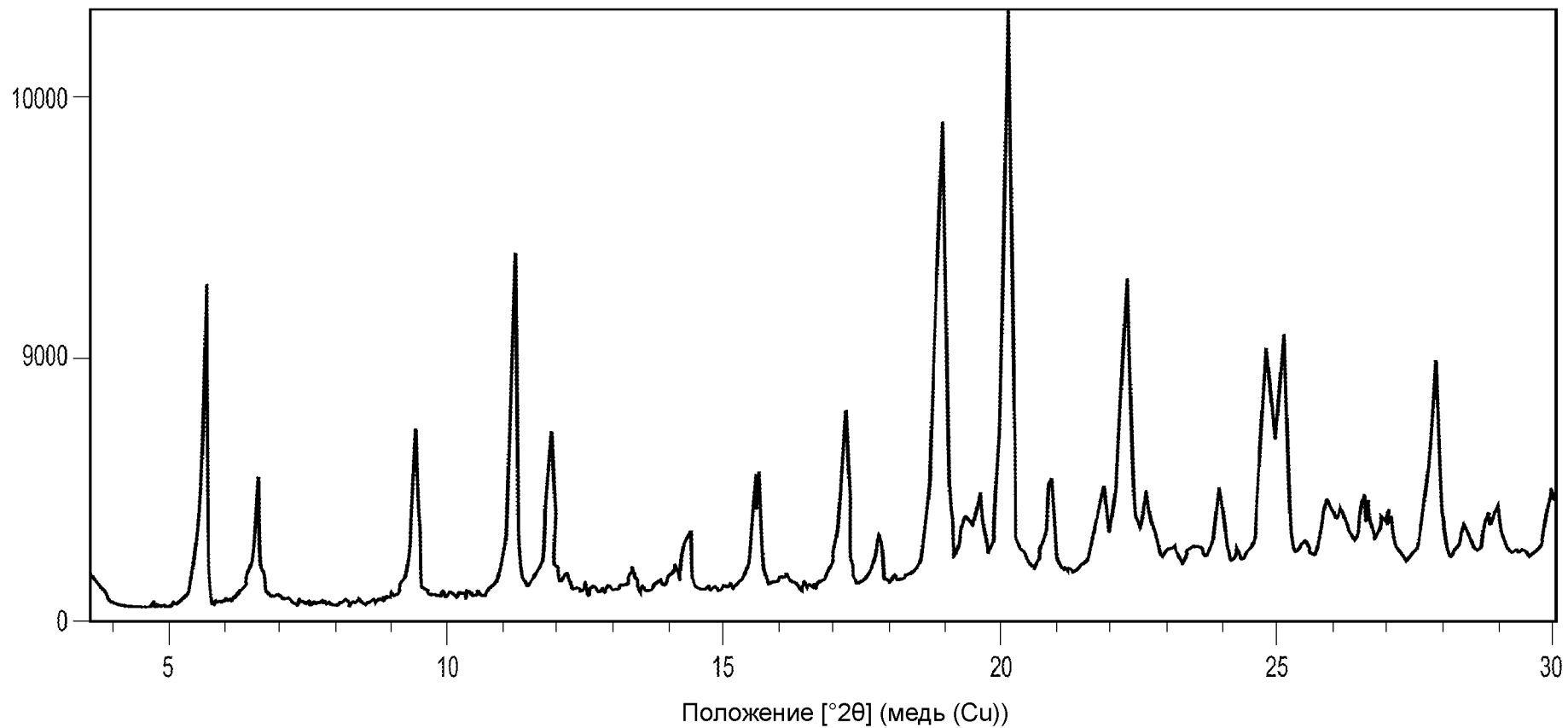
29/117

**ФИГ. 29**



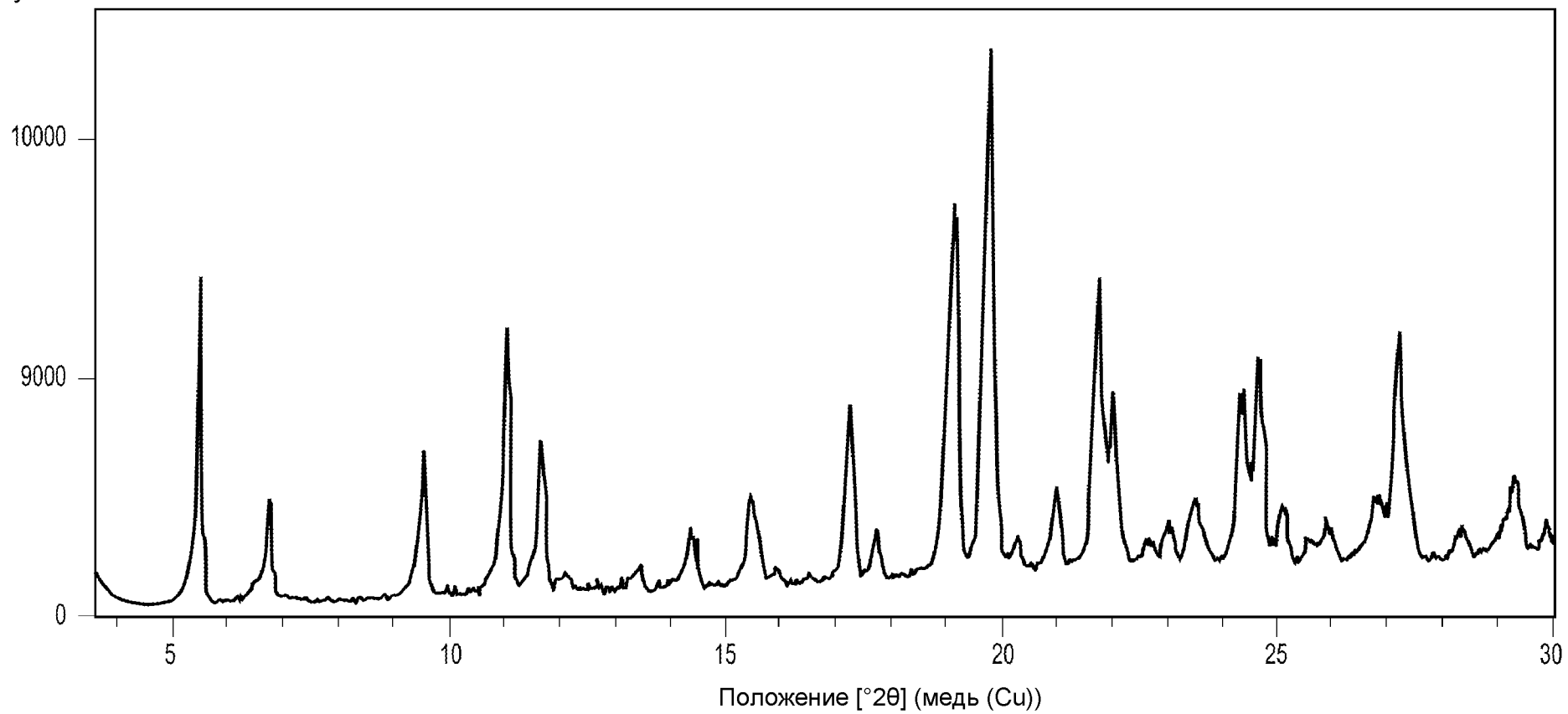
**ФИГ. 30А**

Импульсы



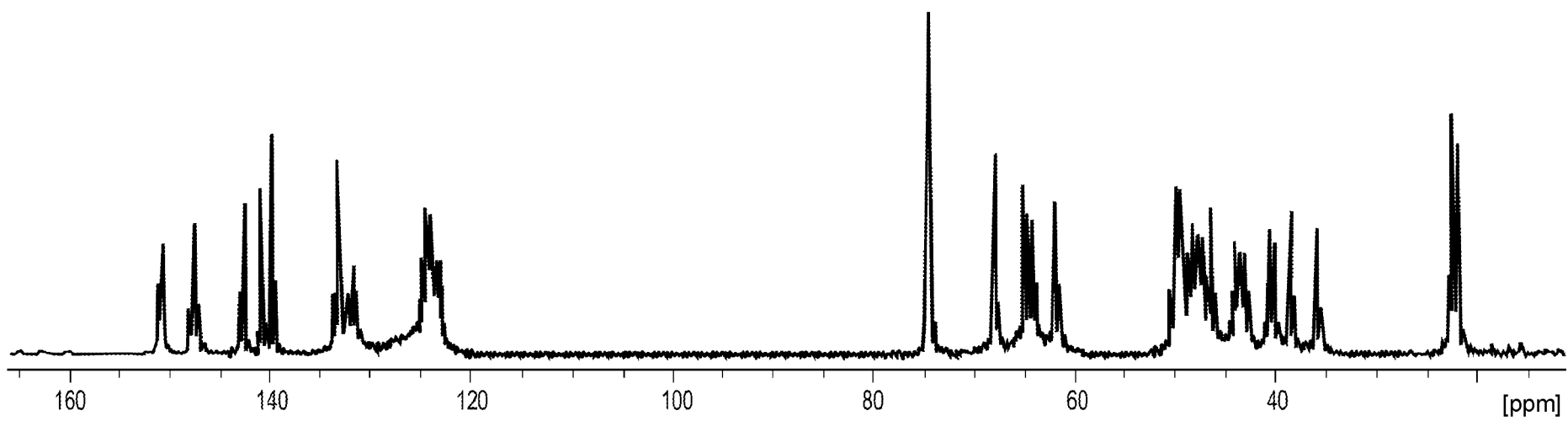
**ФИГ. 30В**

Импульсы



32/117

**ФИГ. 30С**



33/117

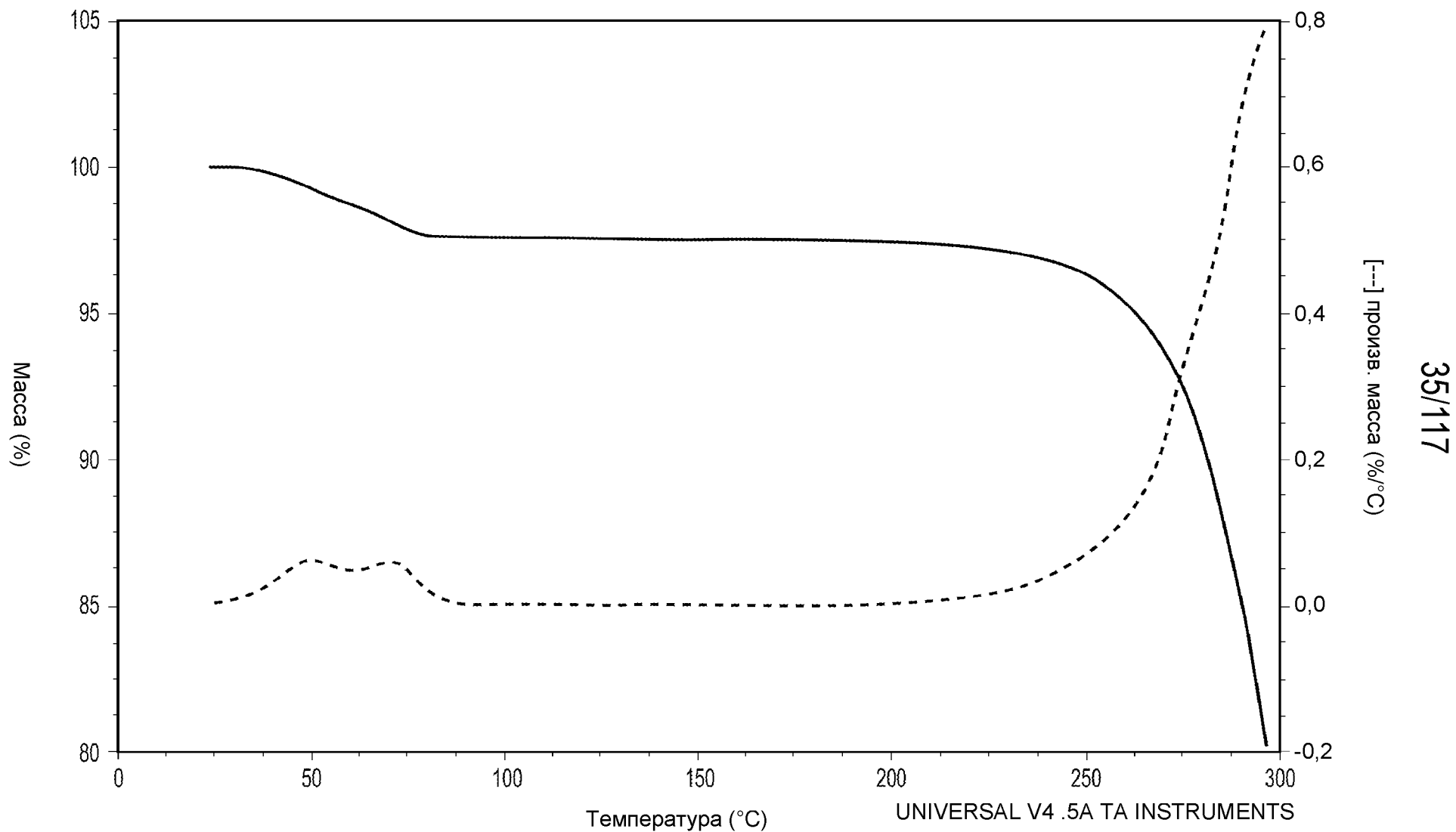
**ФИГ. 31**



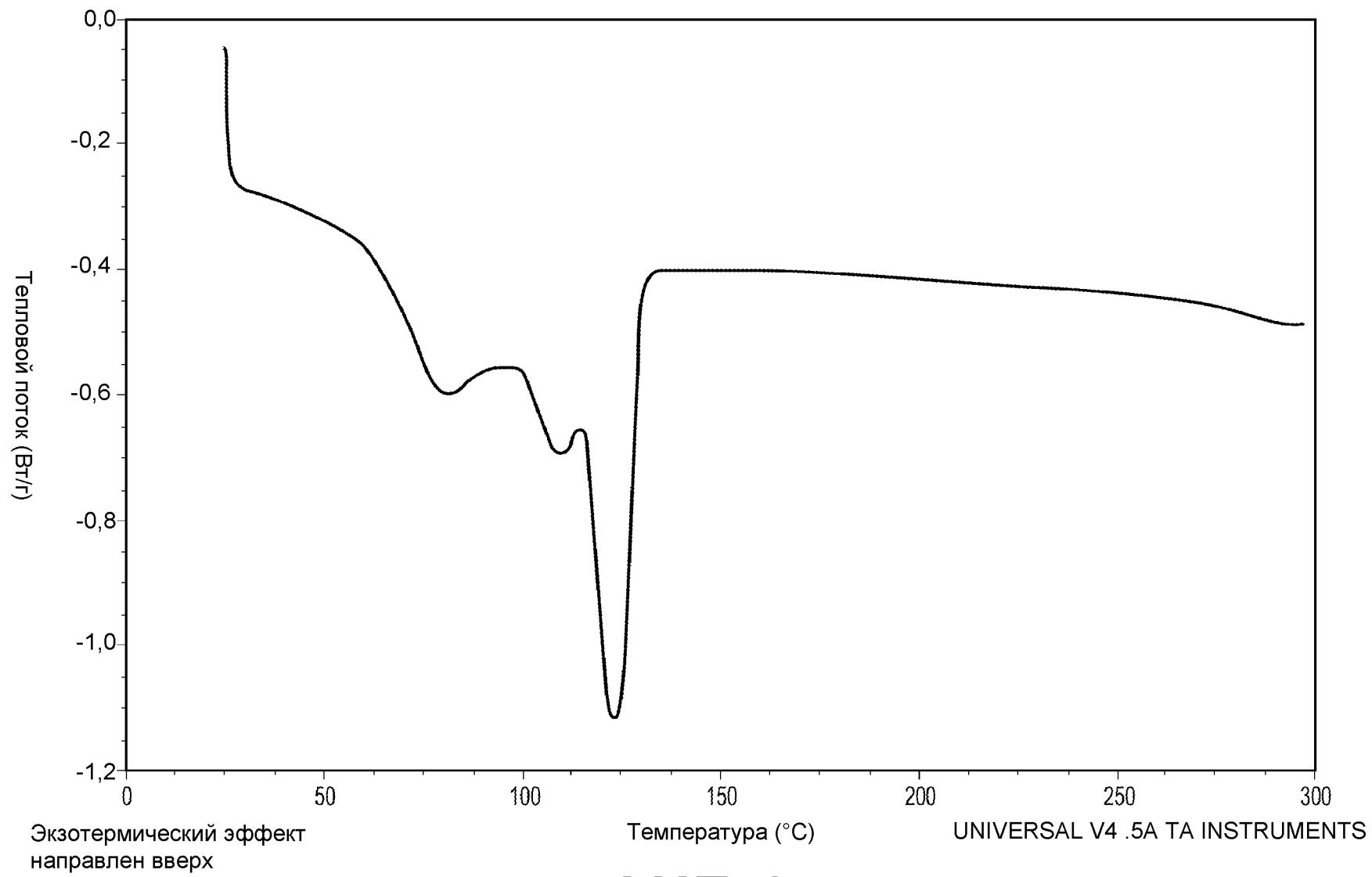
[намеренно оставлена пустой]

34/117

**ФИГ. 32**



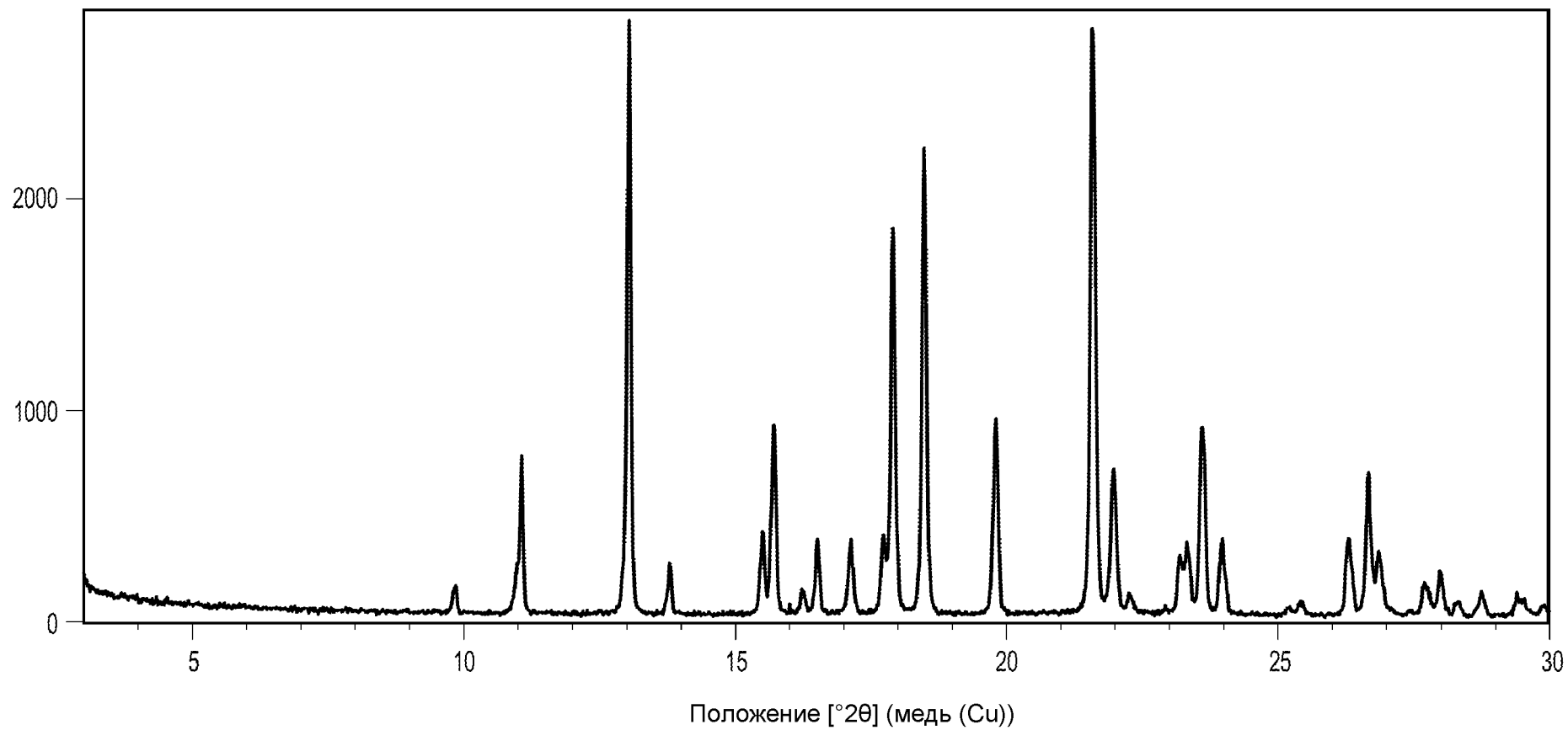
**ФИГ. 33**



36/117

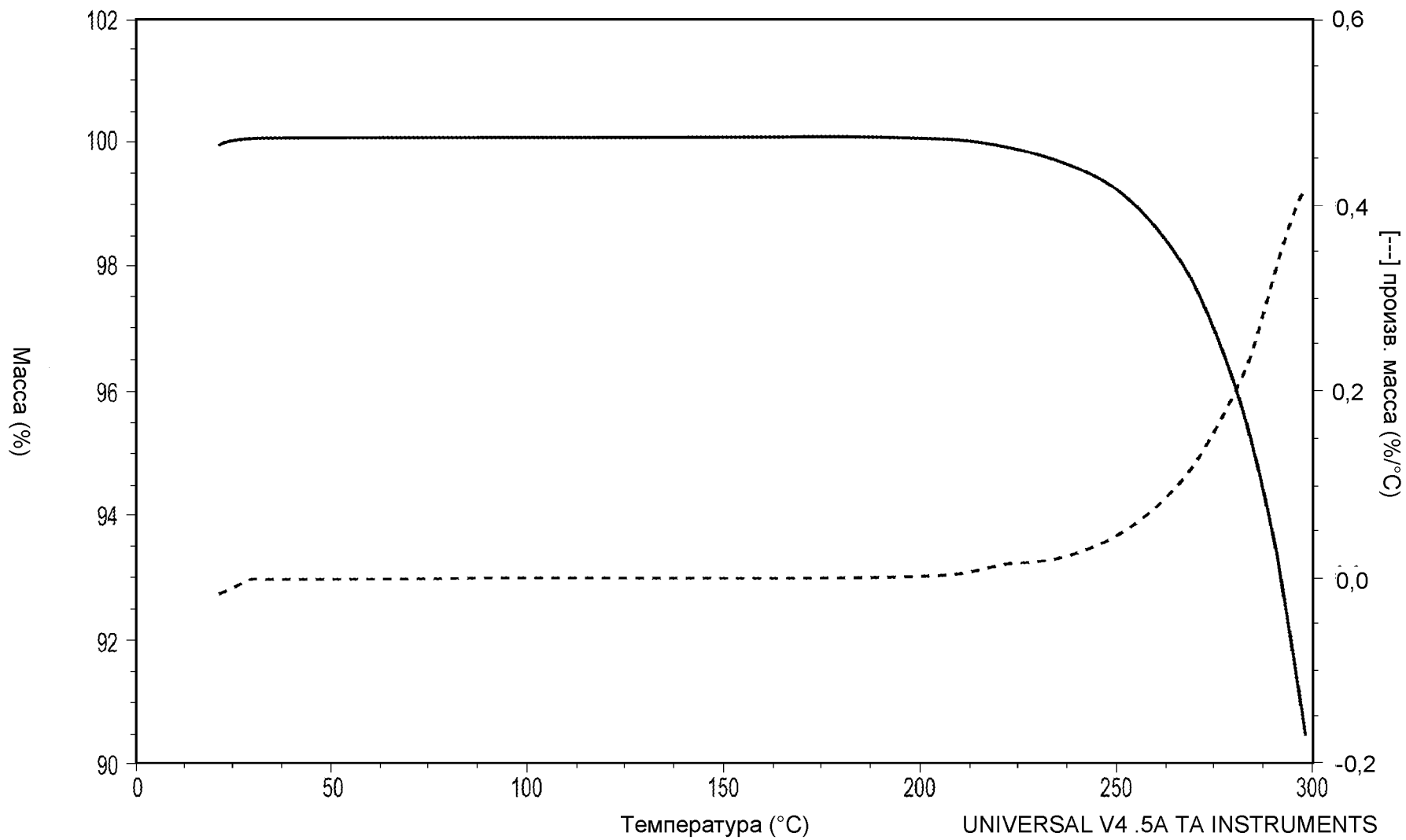
**ФИГ. 34**

Импульсы



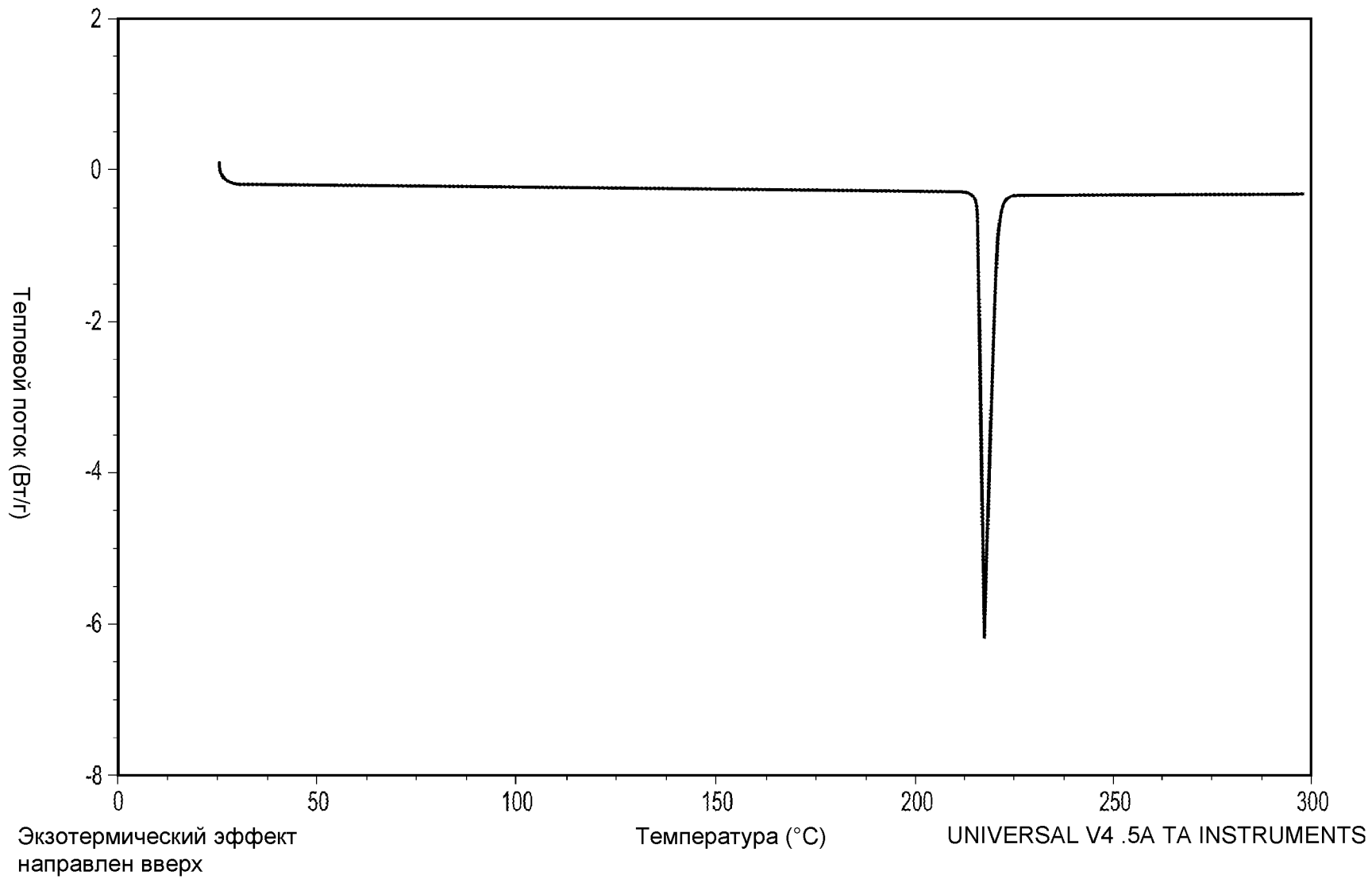
37/117

**ФИГ. 35**



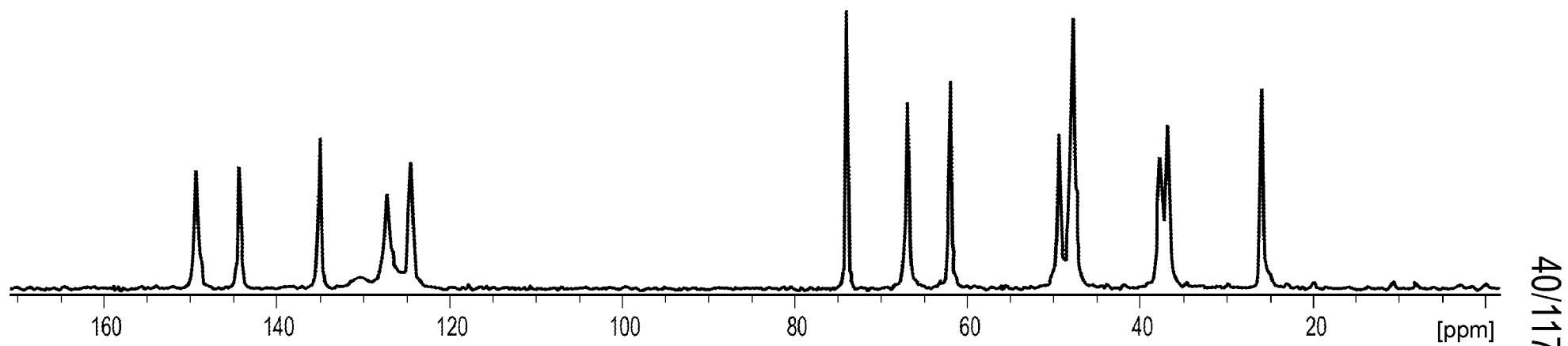
38/117

**ФИГ. 36**



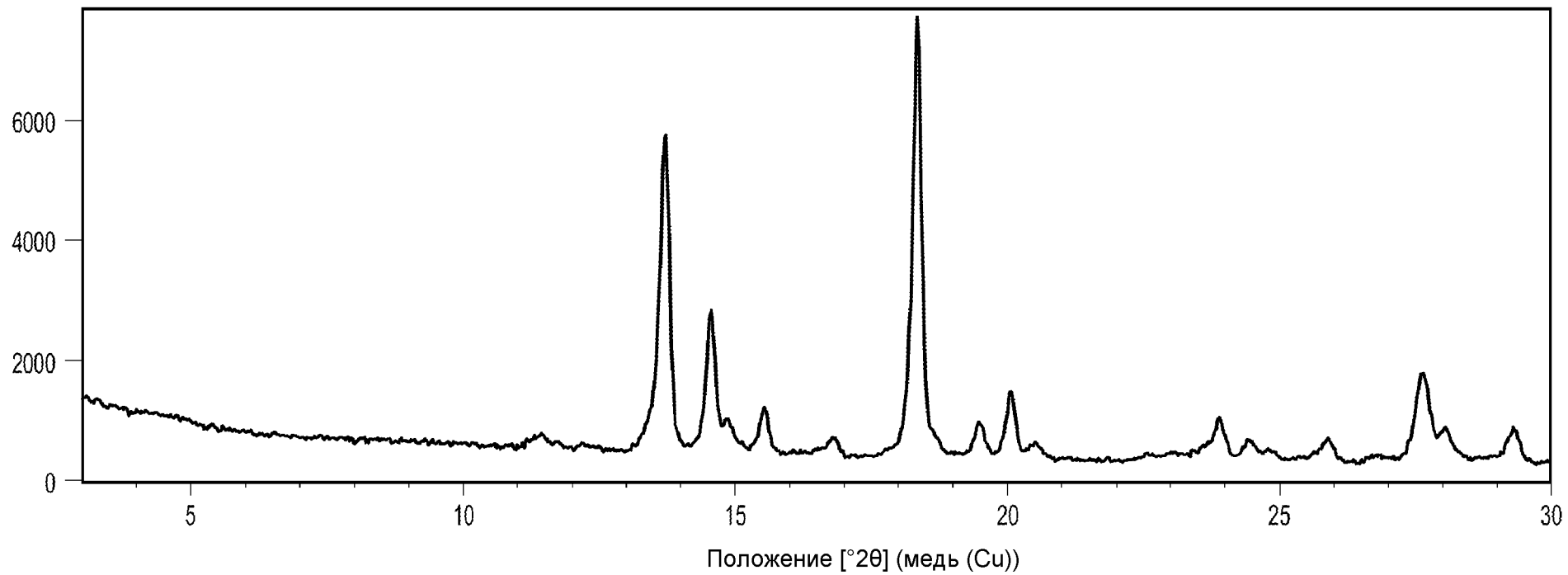
39/117

**ФИГ. 37**



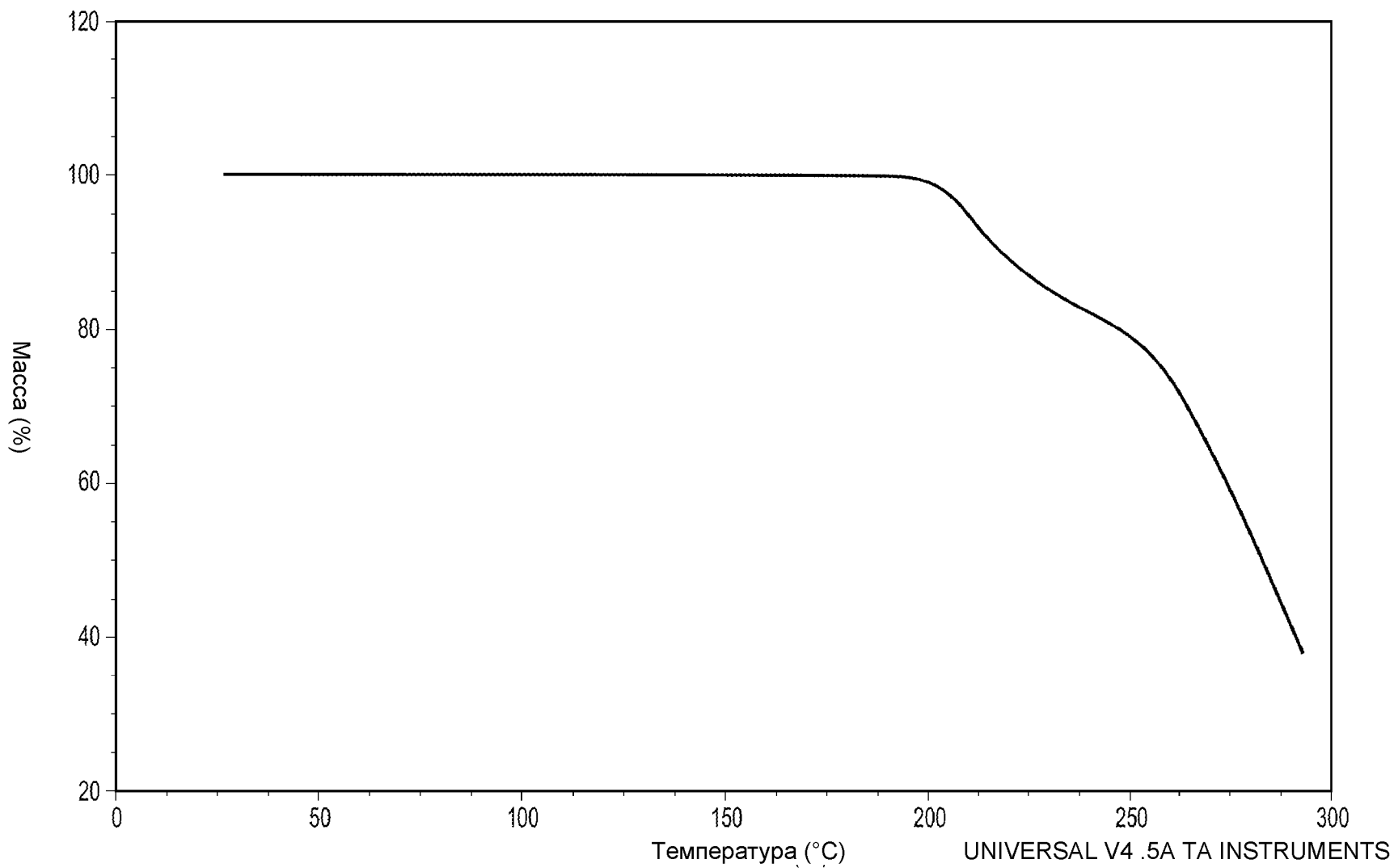
**ФИГ. 38**

Импульсы



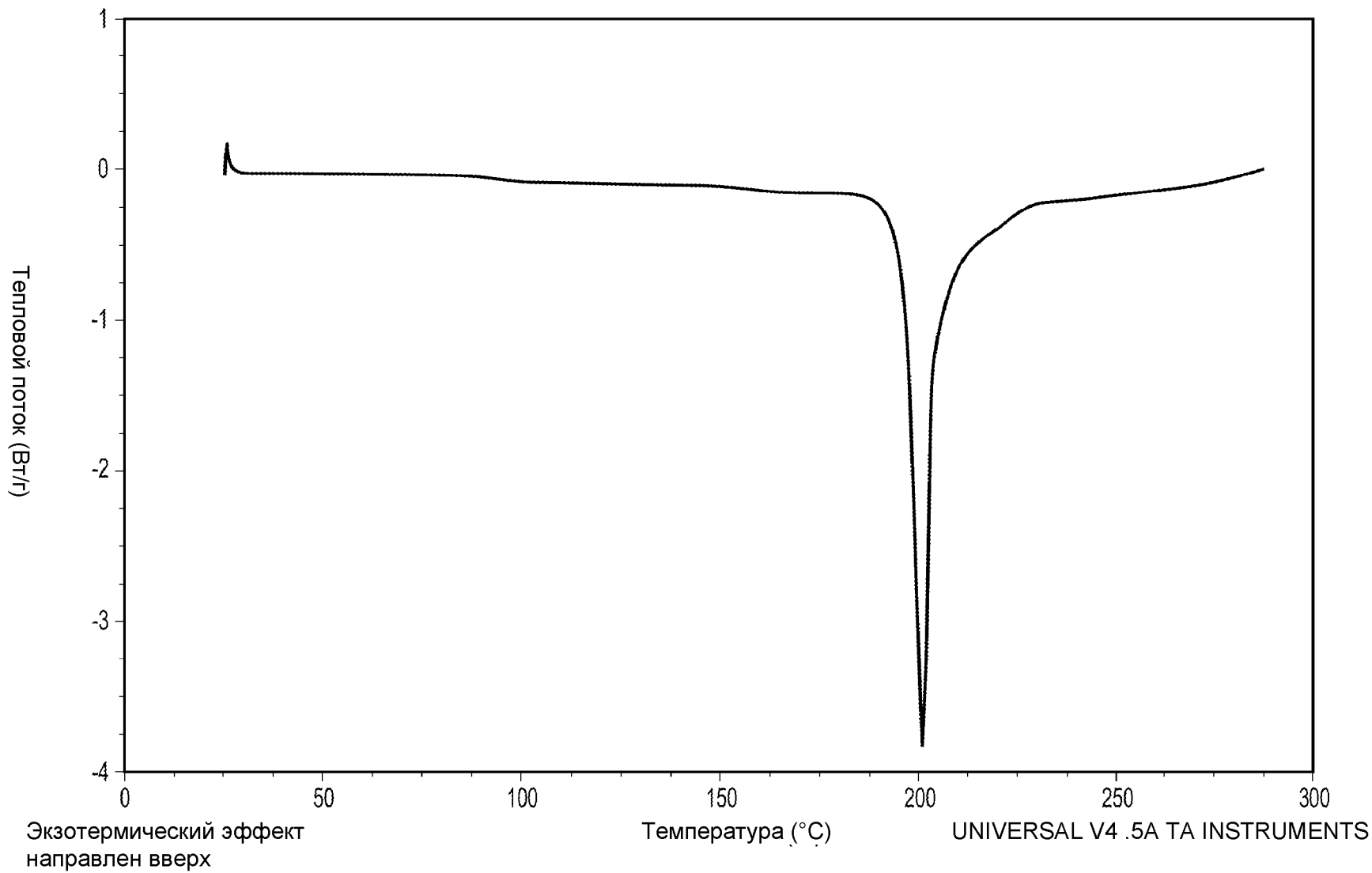
**ФИГ. 39**





42/117

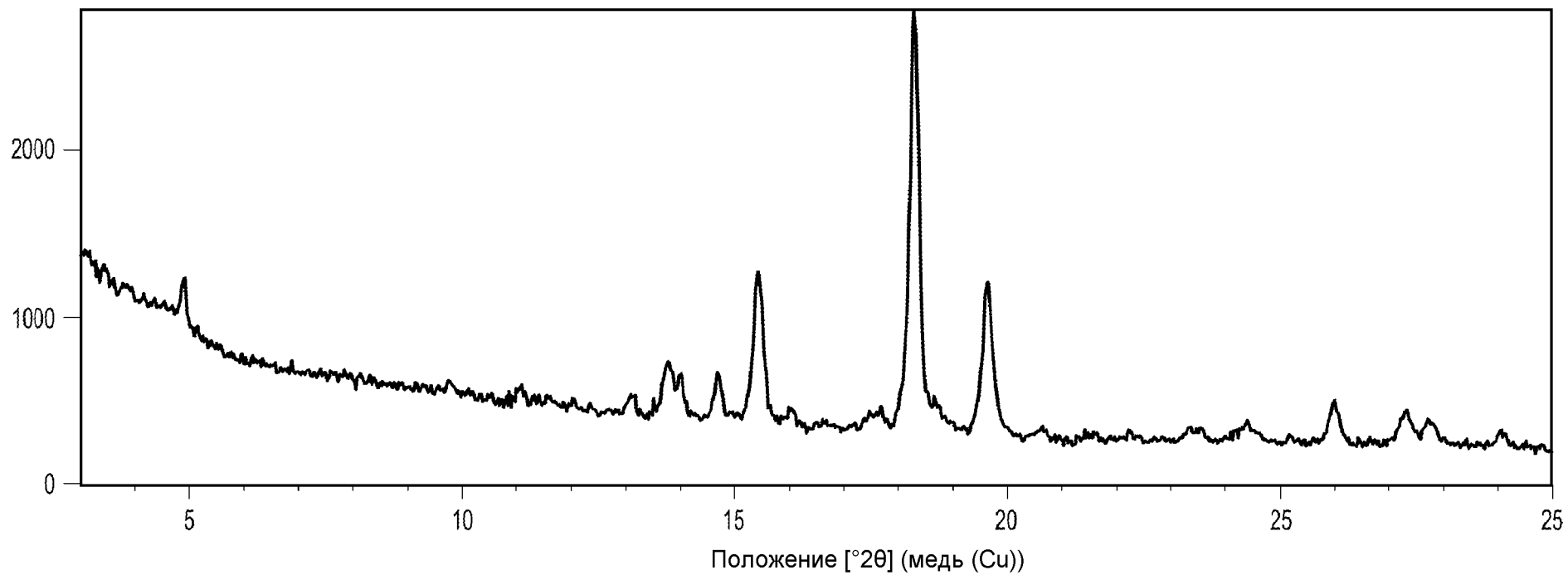
**ФИГ. 40**



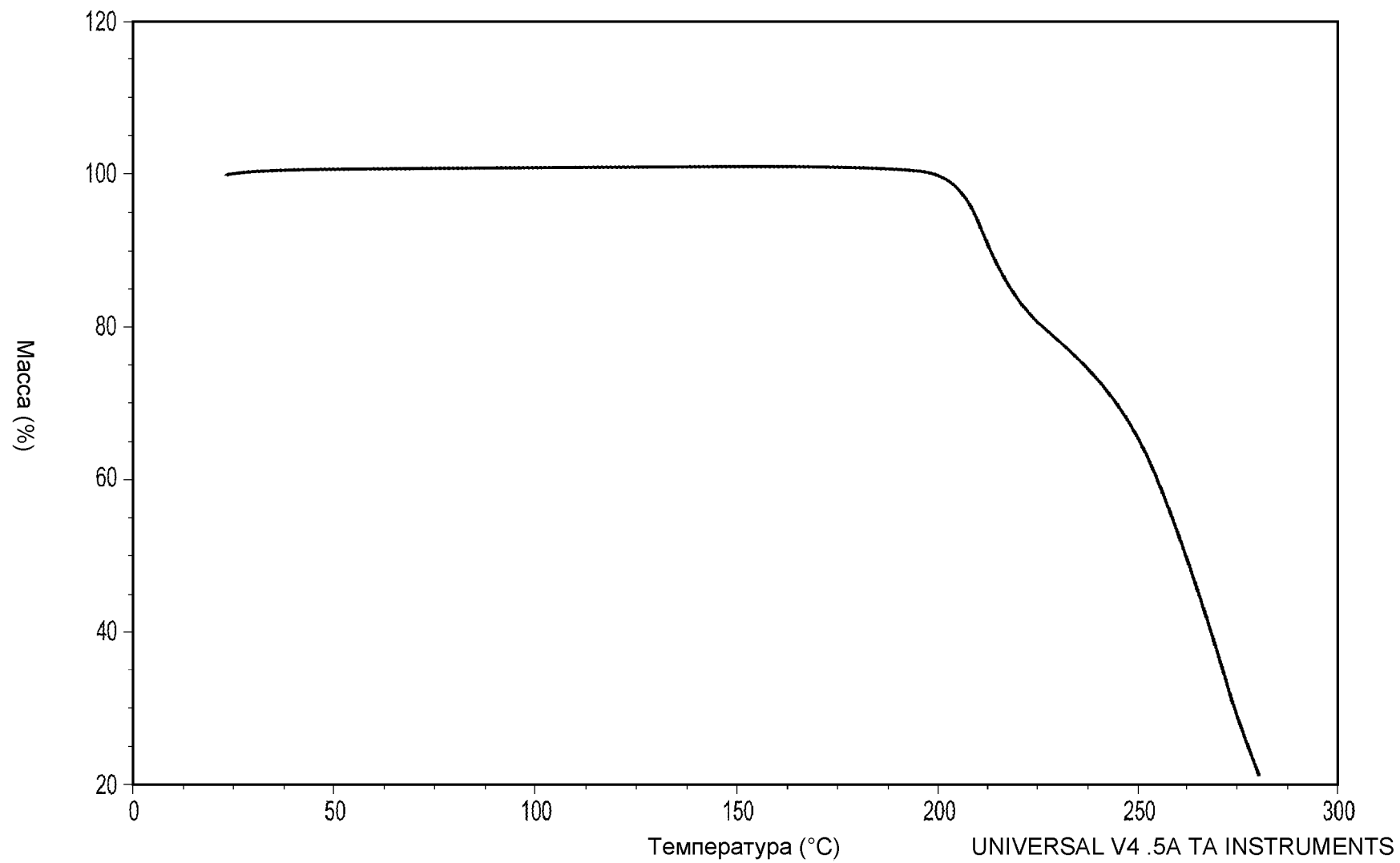
43/117

**ФИГ. 41**

Импульсы

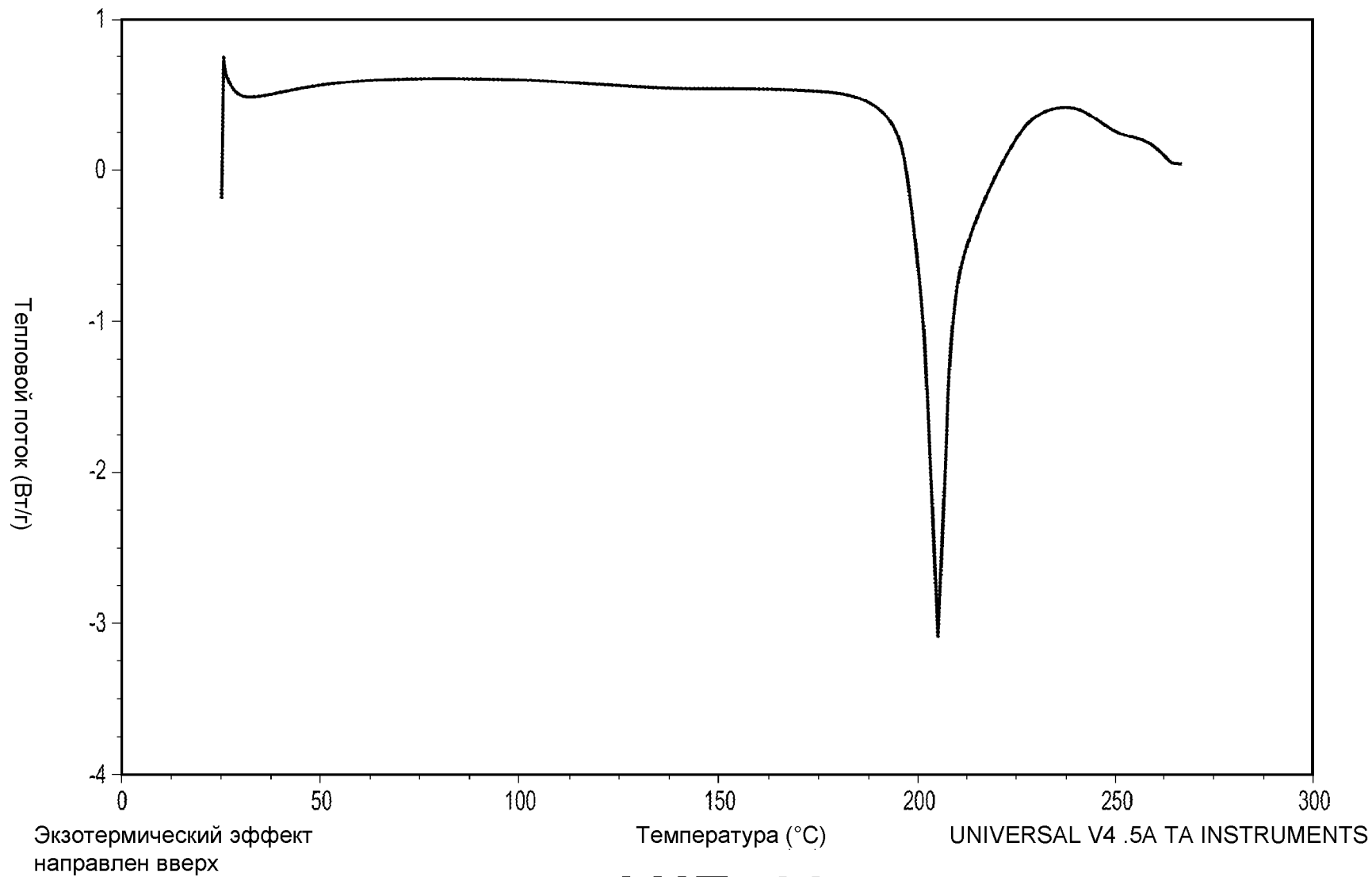


**ФИГ. 42**



45/117

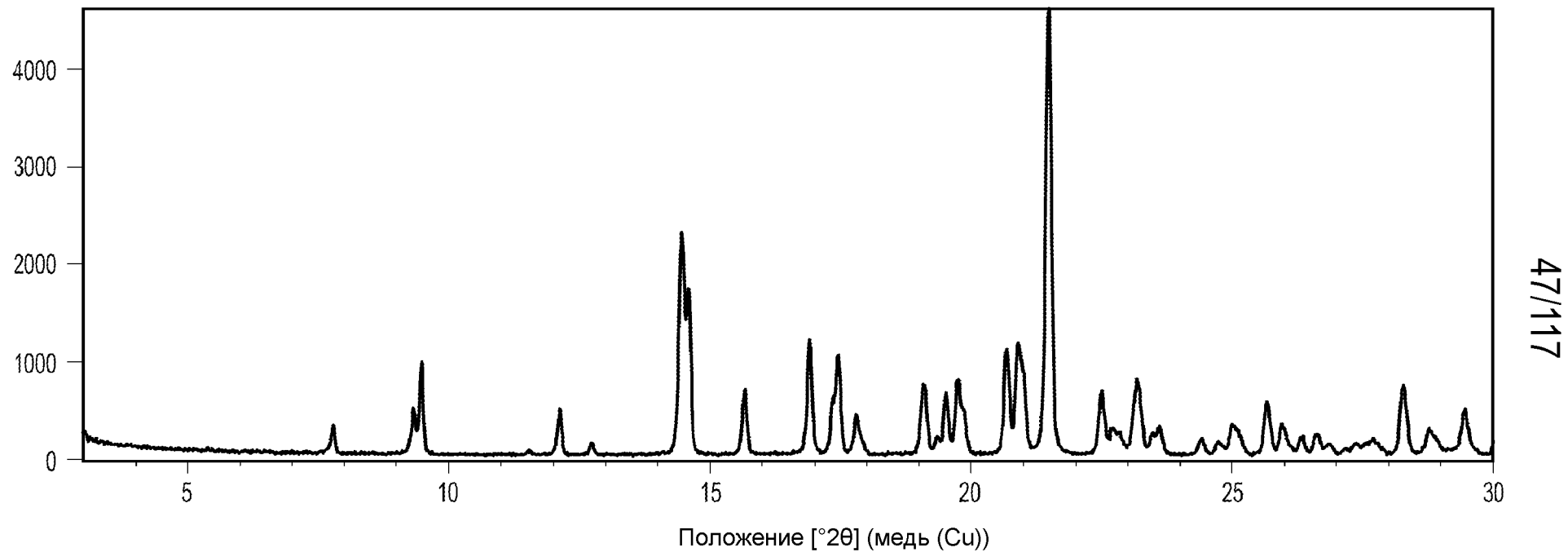
**ФИГ. 43**



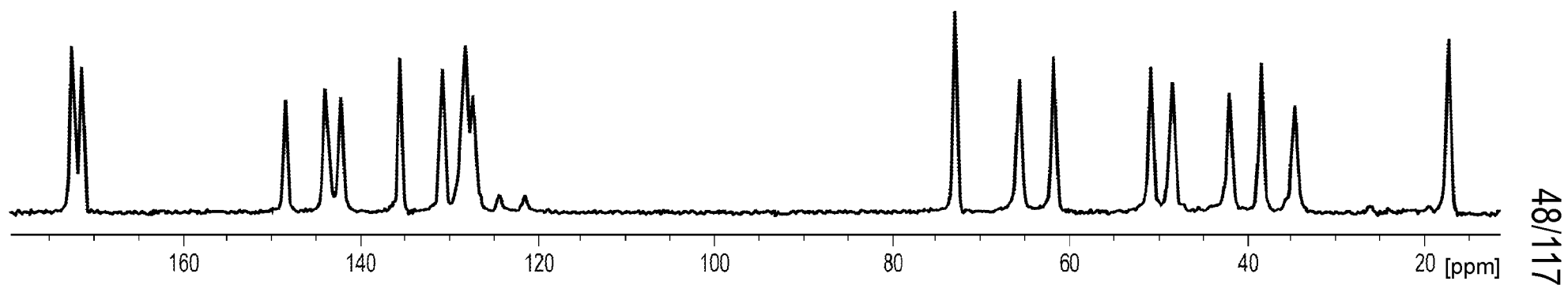
46/117

**ФИГ. 44**

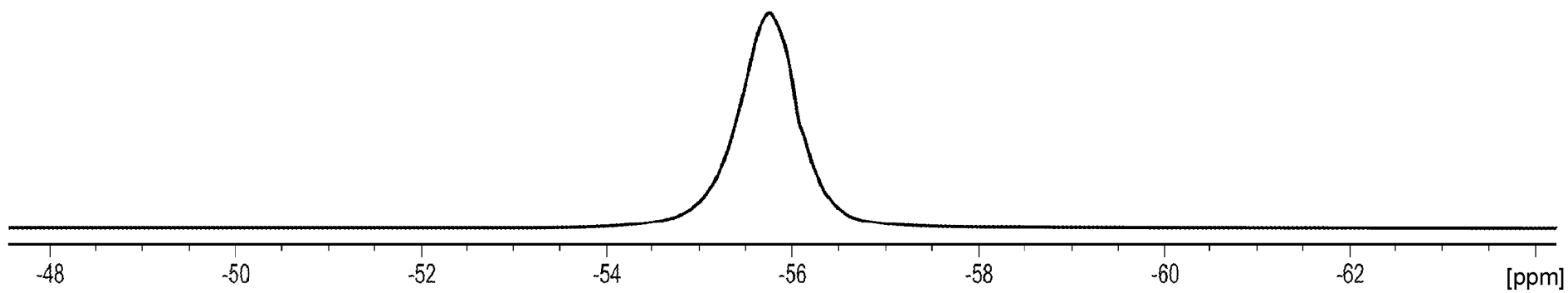
Импульсы



**ФИГ. 45**



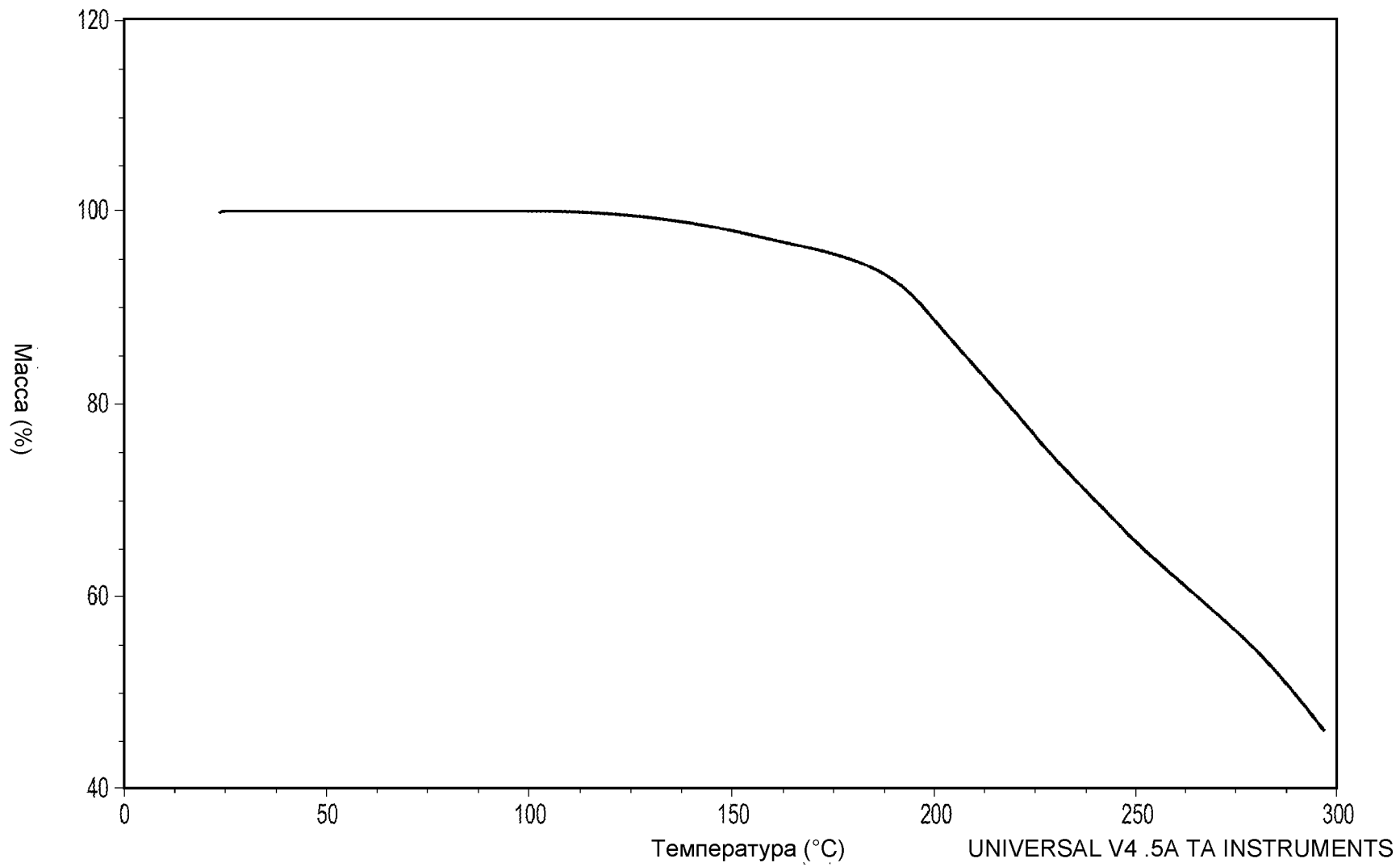
**ФИГ. 46**



49/117

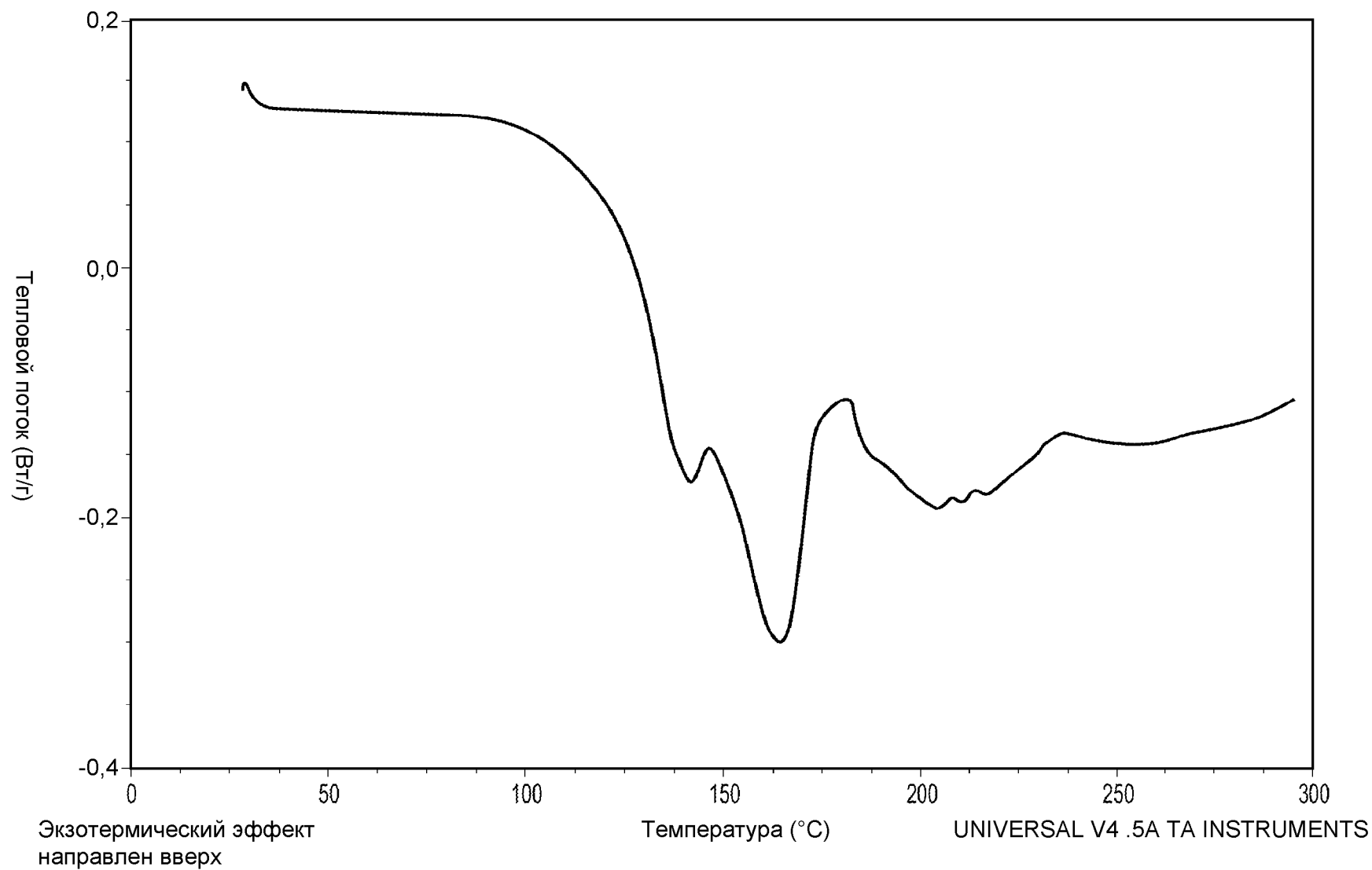
**ФИГ. 47**





50/117

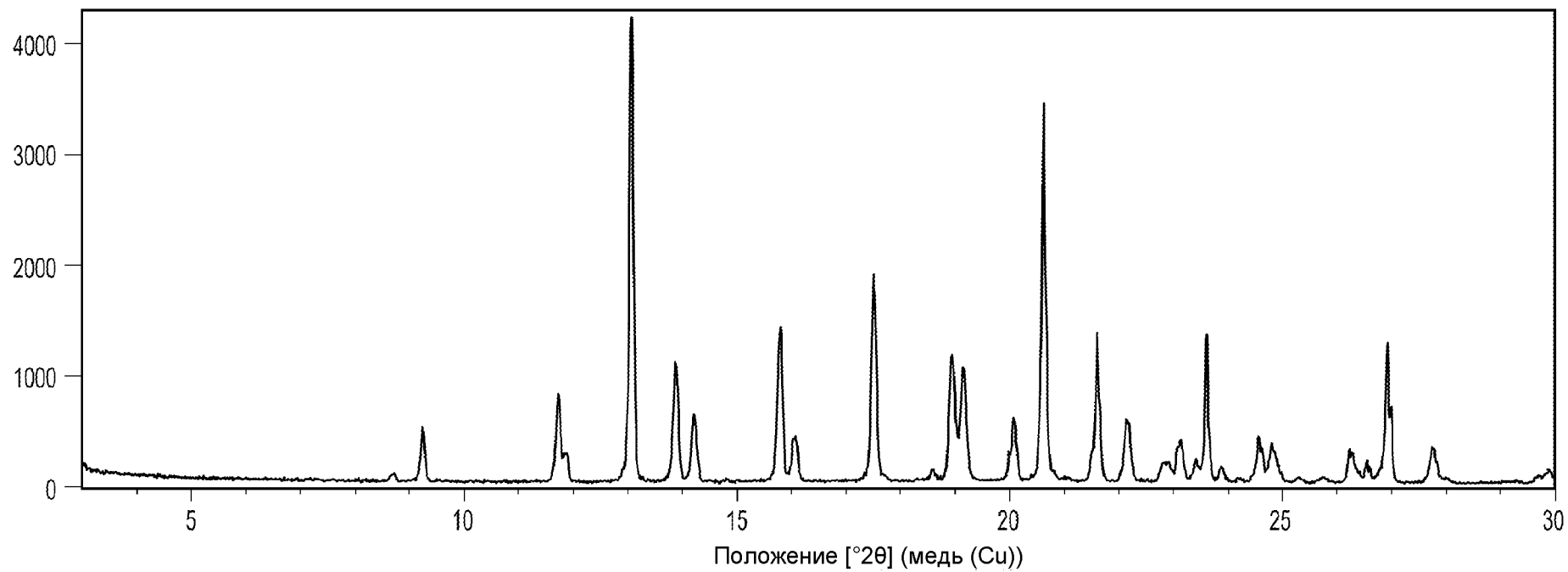
**ФИГ. 48**



51/117

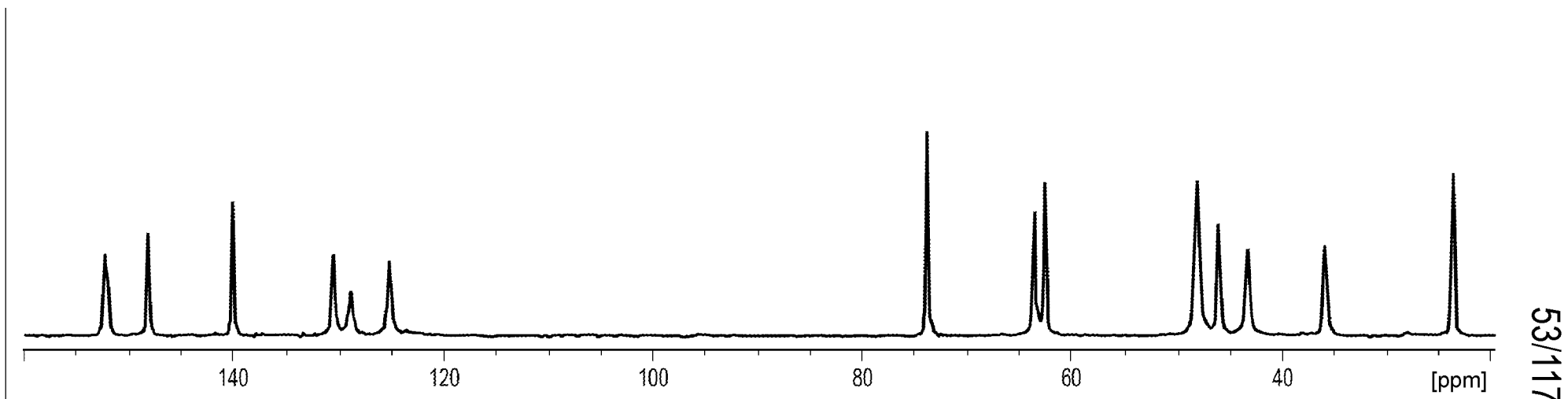
**ФИГ. 49**

Импульсы

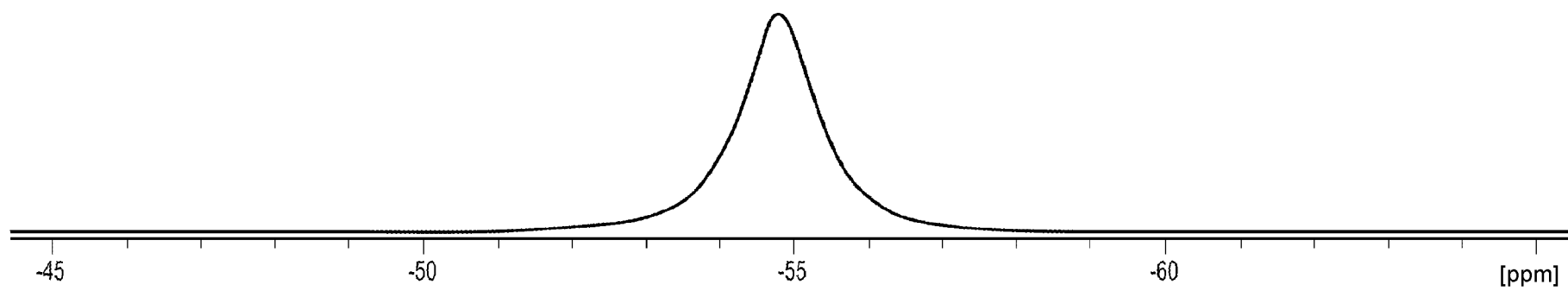


52/117

**ФИГ. 50**

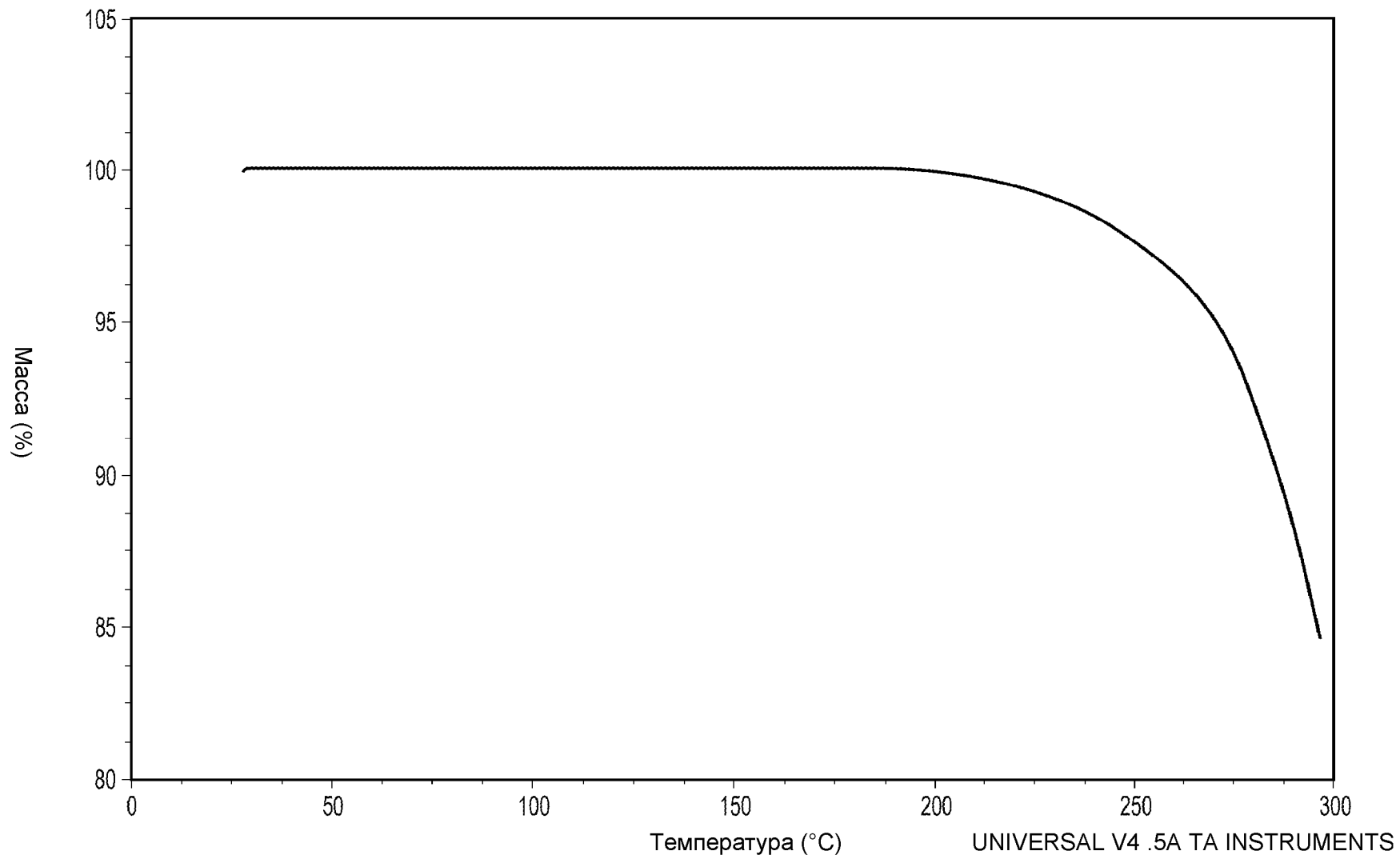


**ФИГ. 51**



54/117

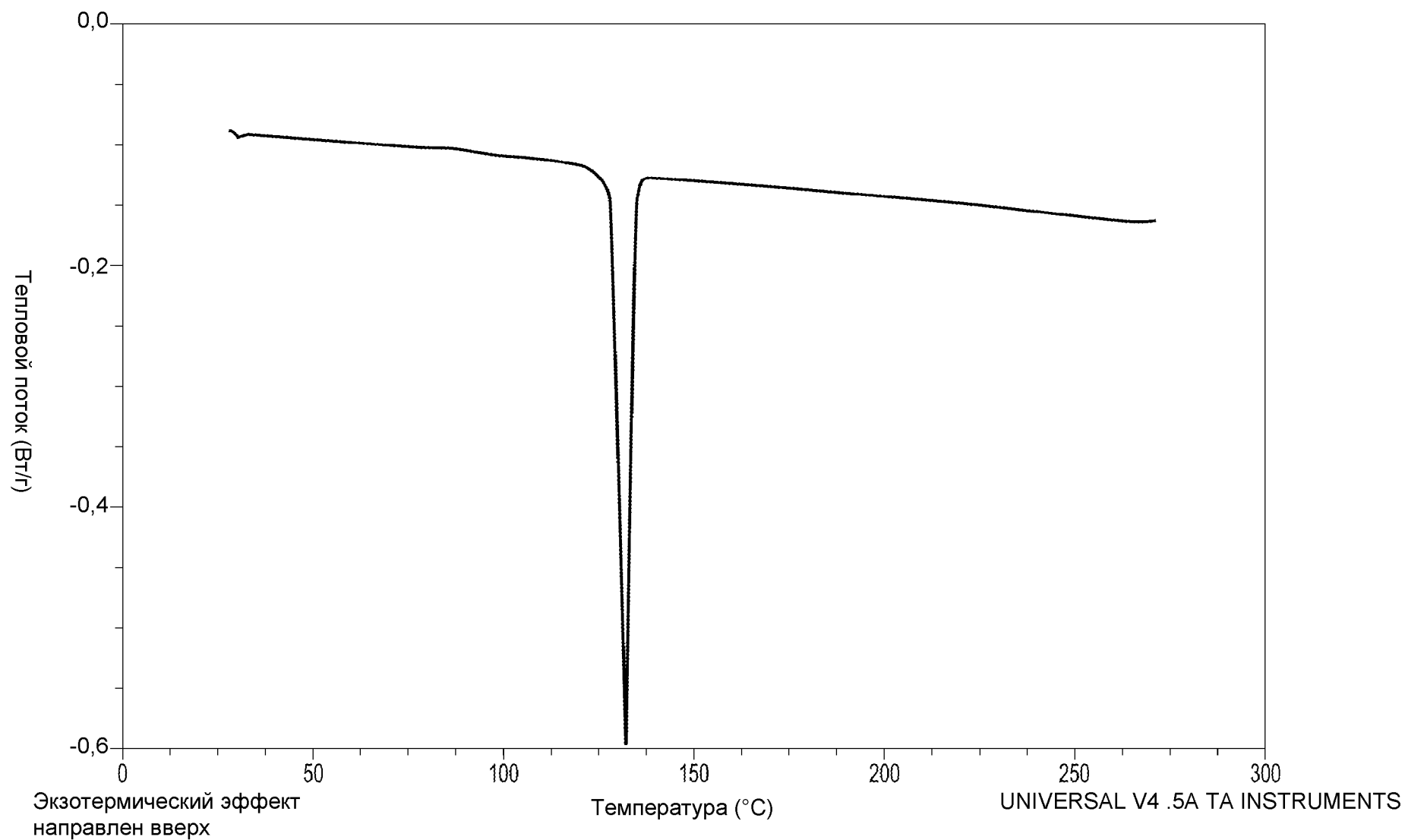
**ФИГ. 52**



55/117

**ФИГ. 53**

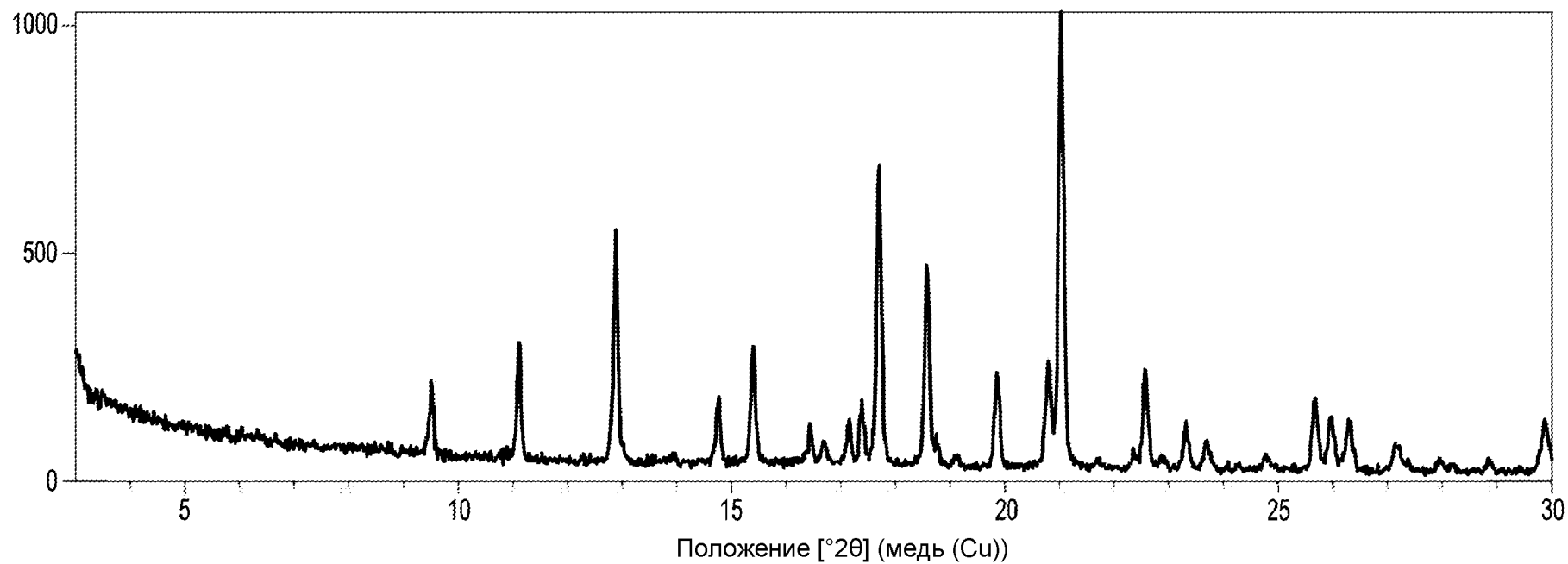
UNIVERSAL V4 .5A TA INSTRUMENTS



56/117

**ФИГ. 54**

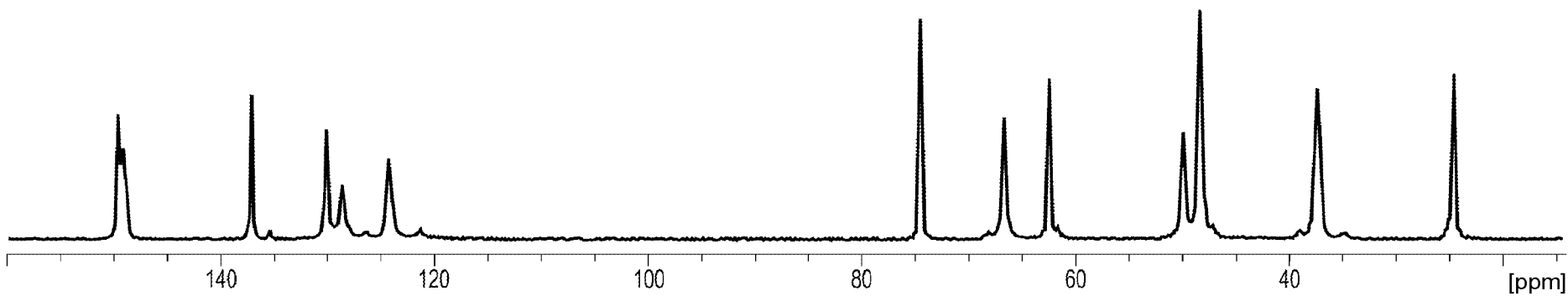
Импульсы



57/117

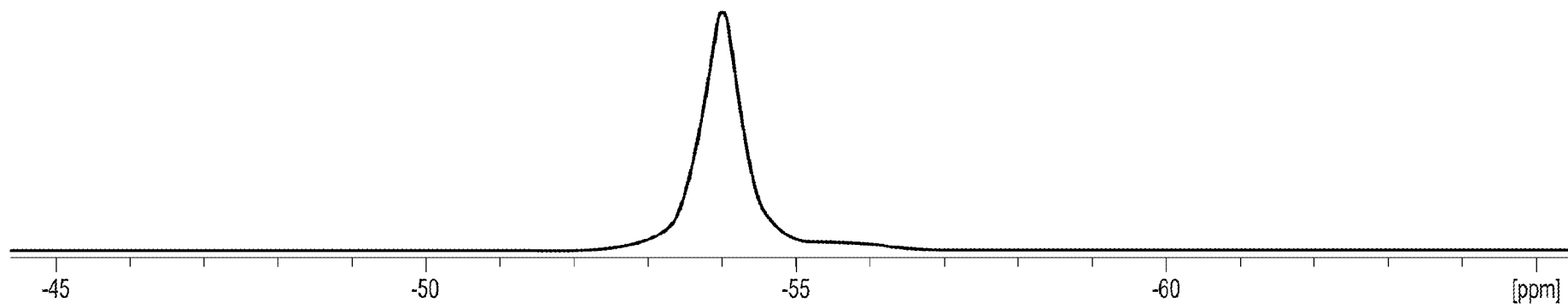
**ФИГ. 55**





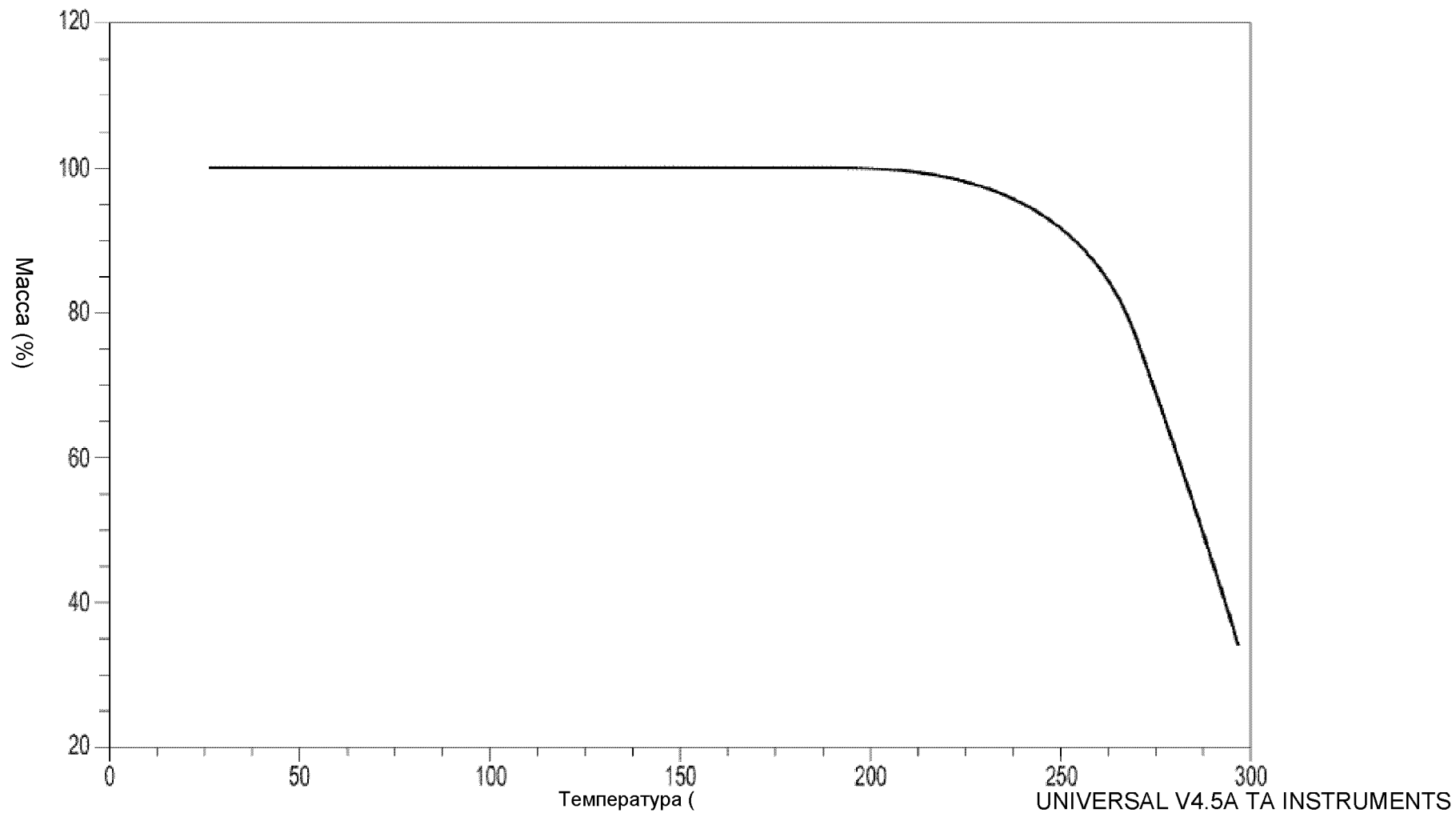
58/117

**ФИГ. 56**



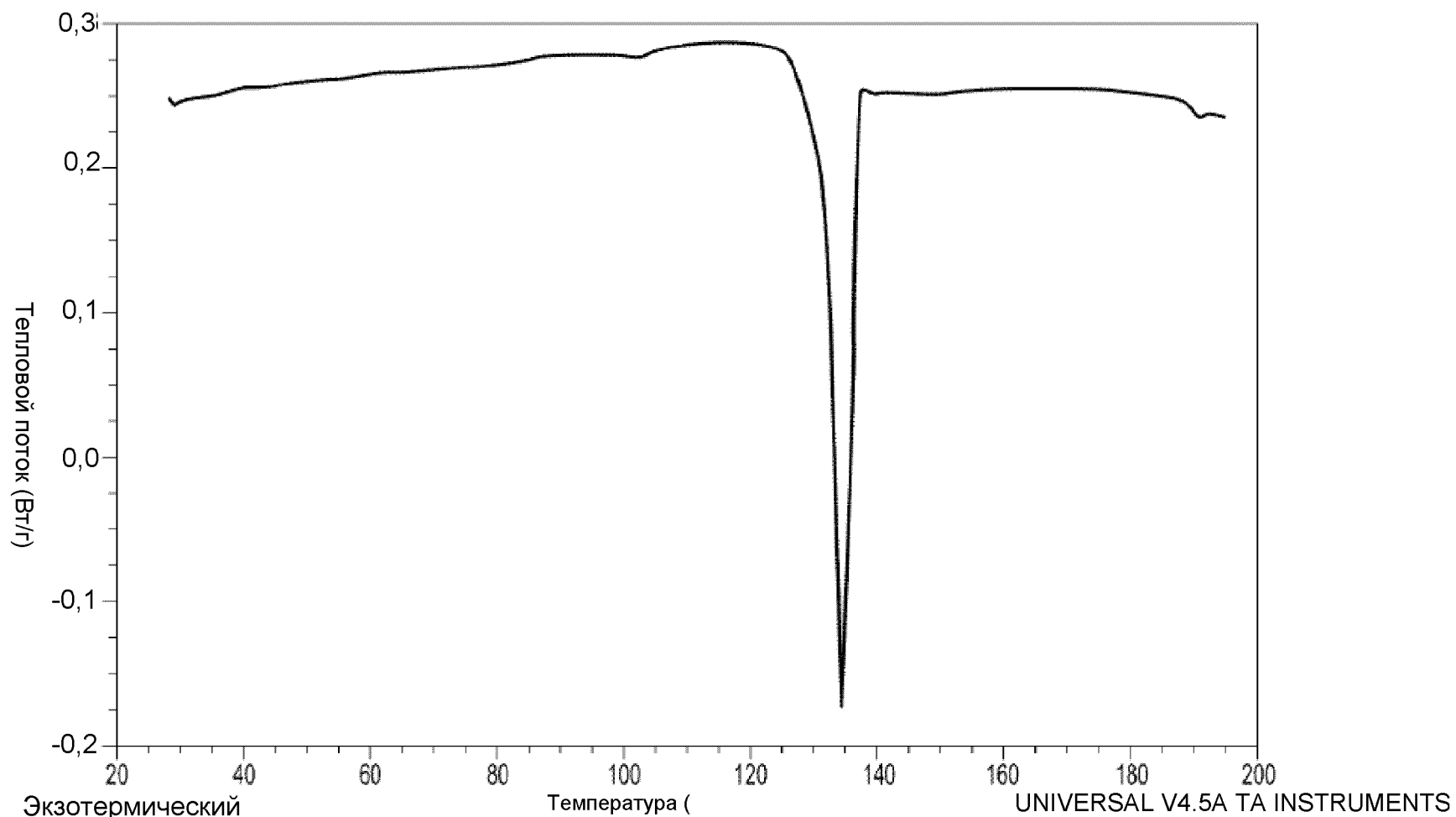
59/117

**ФИГ. 57**



60/117

**ФИГ. 58**

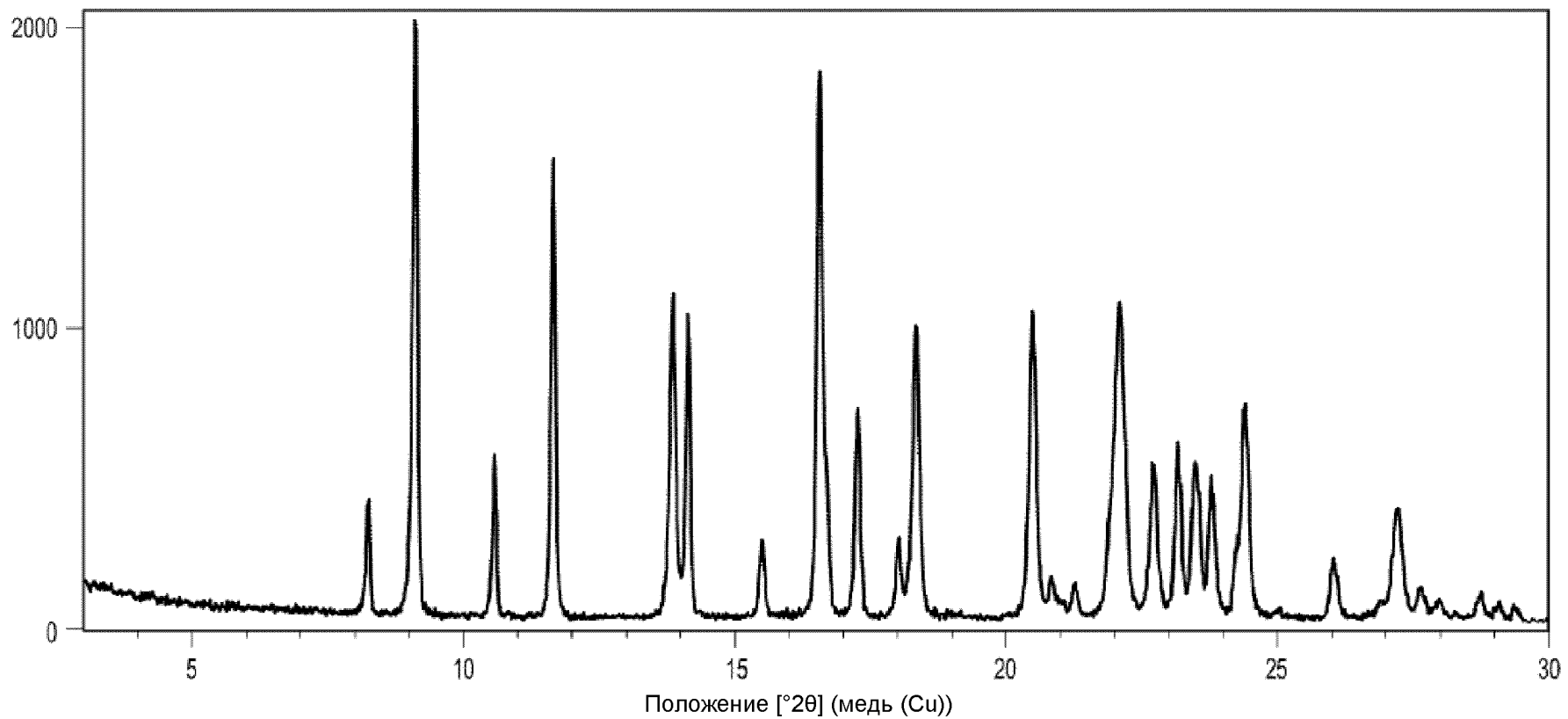


61/117

Экзотермический эффект направлен вверх

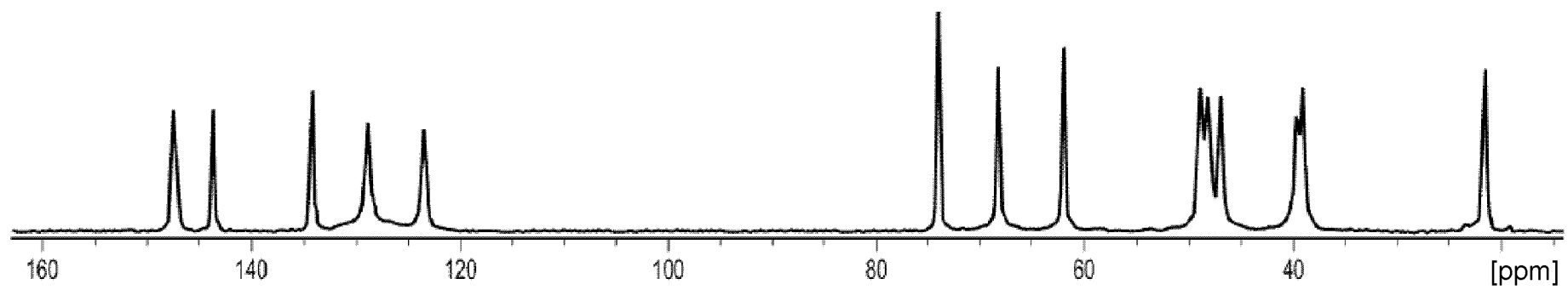
**ФИГ. 59**

Импульсы



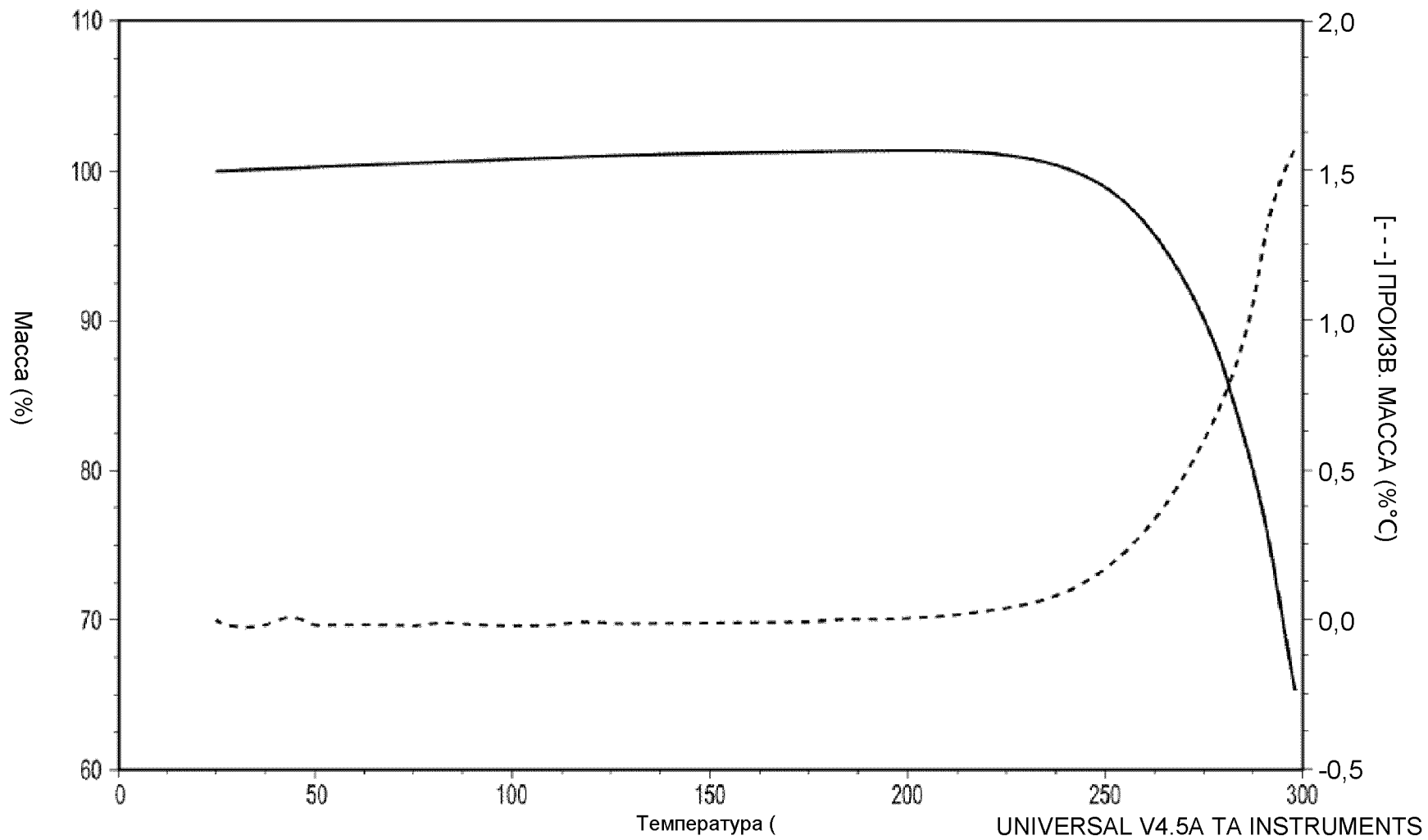
62/117

**ФИГ. 60**



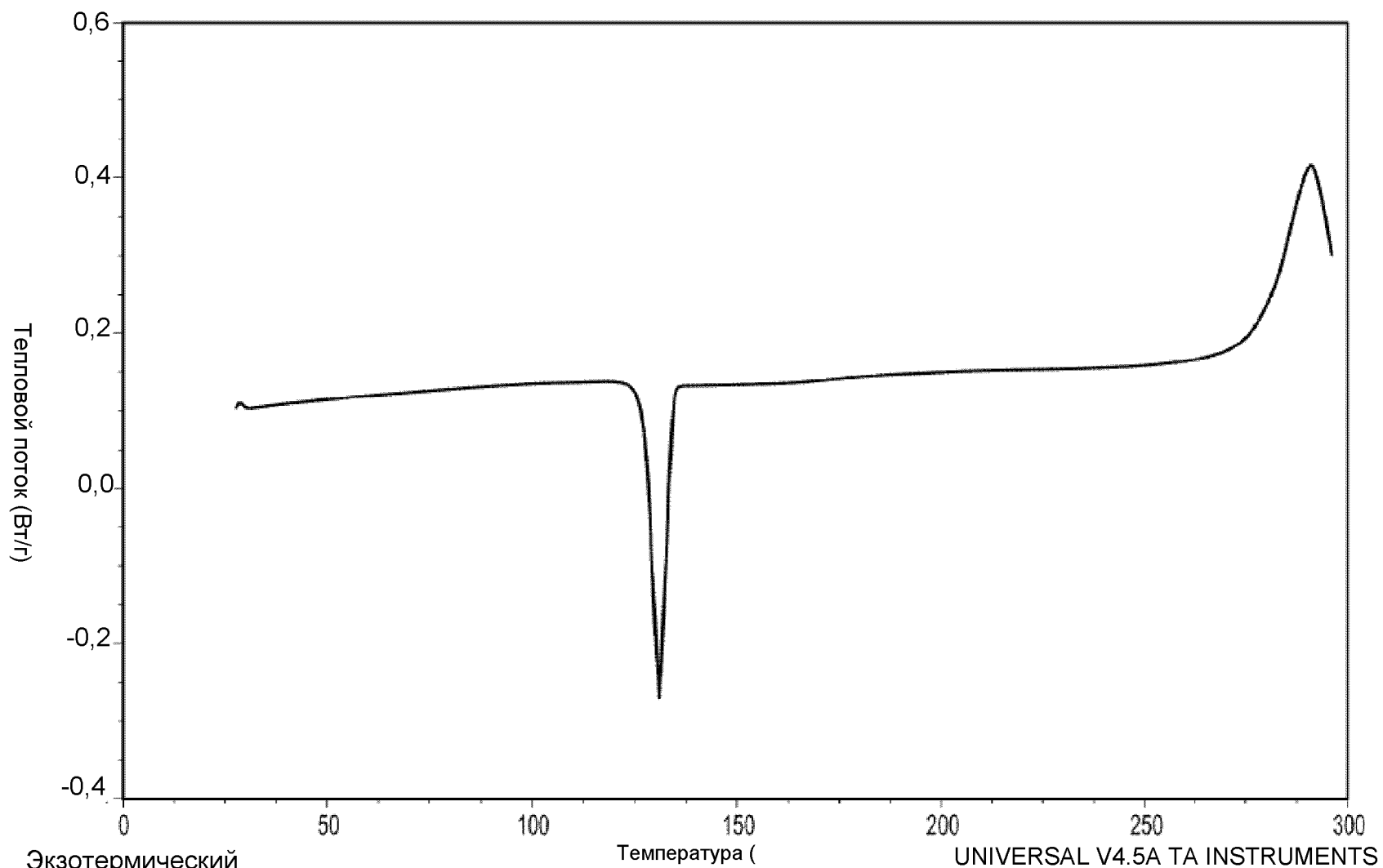
63/117

**ФИГ. 61**



64/117

**ФИГ. 62**

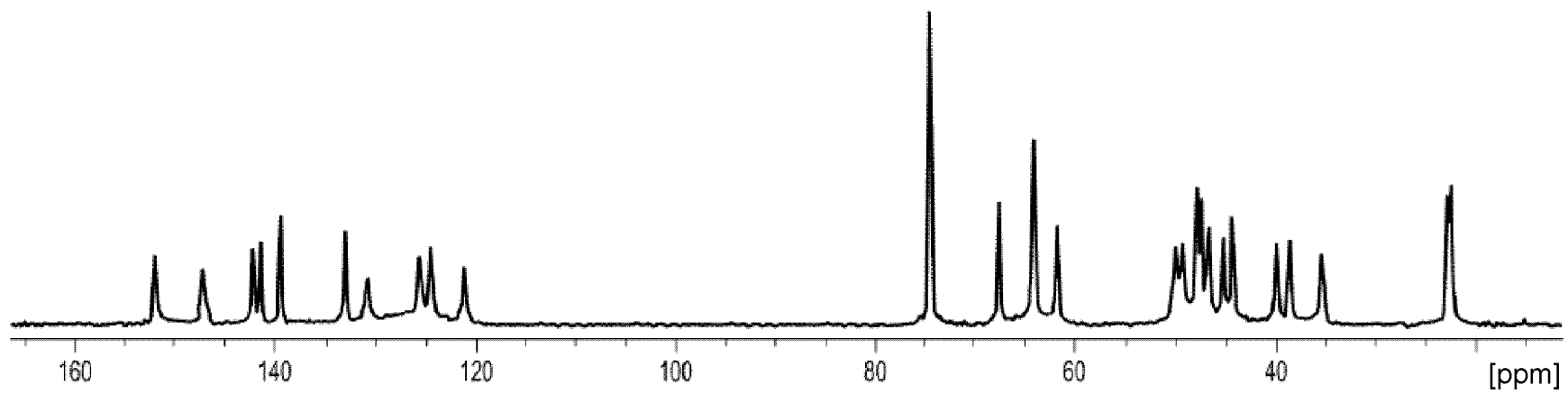


Экзотермический эффект направлен вверх

**ФИГ. 63**

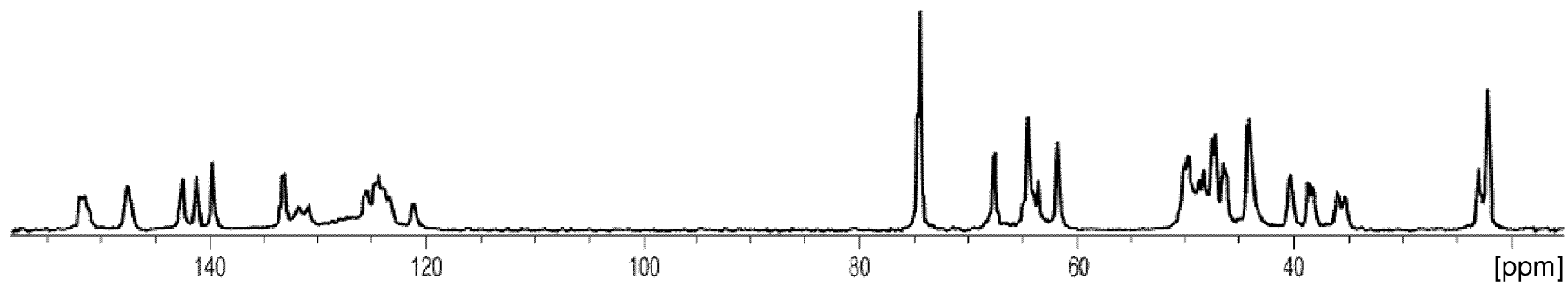
65/117





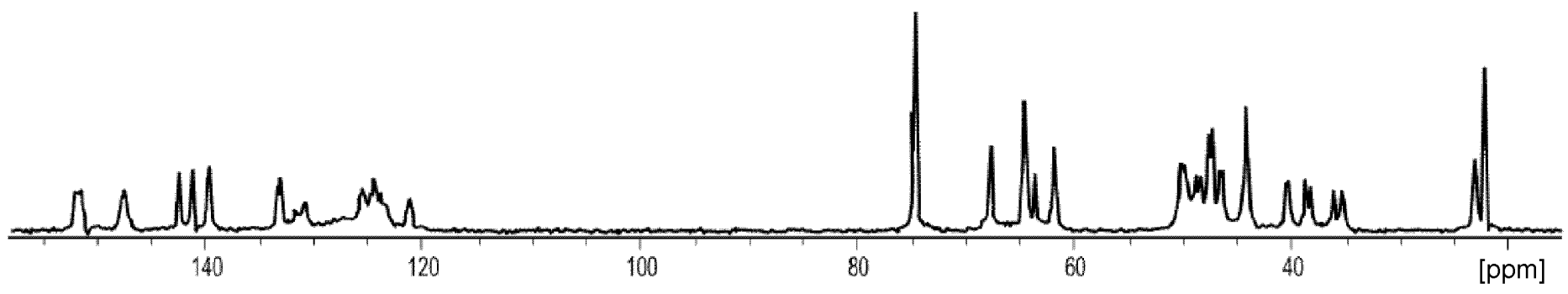
66/117

**ФИГ. 64**



67/117

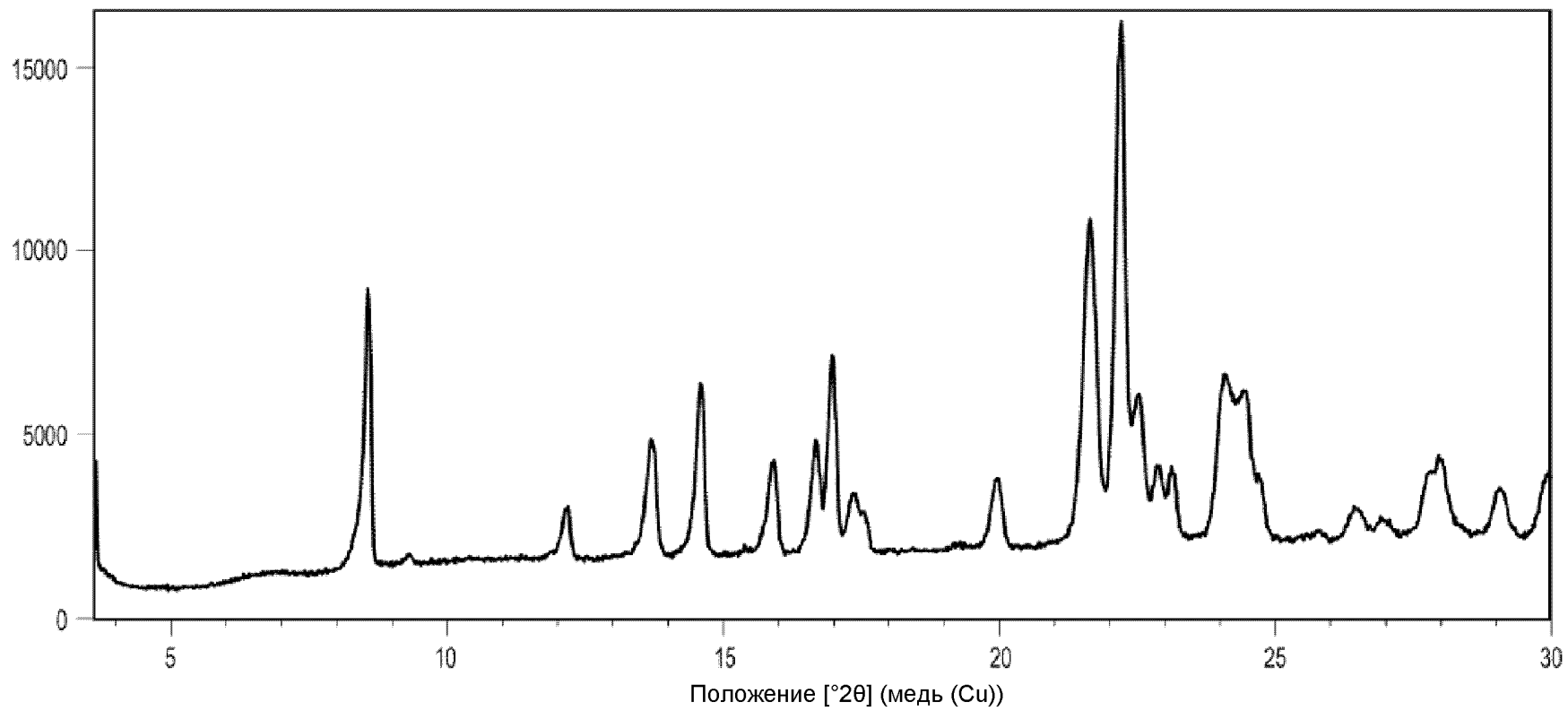
**ФИГ. 65**



68/117

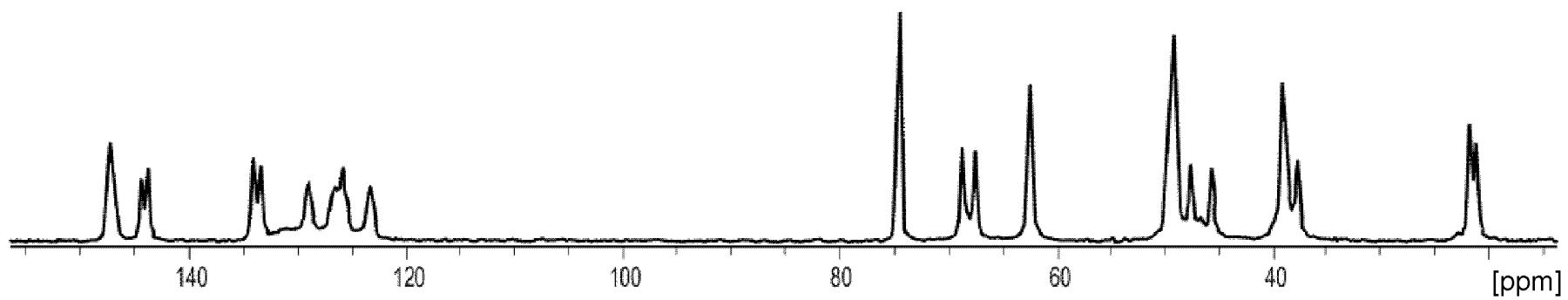
**ФИГ. 66**

Импульсы



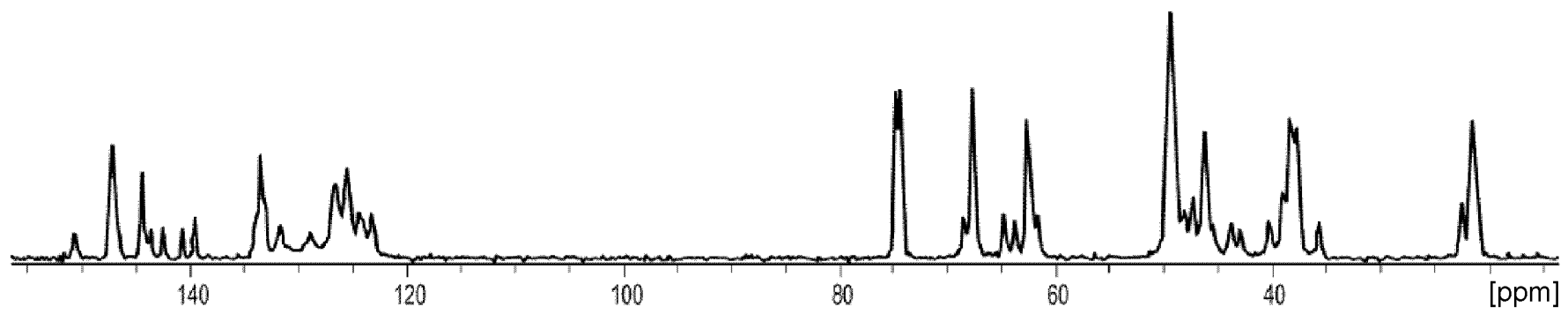
69/117

**ФИГ. 67**



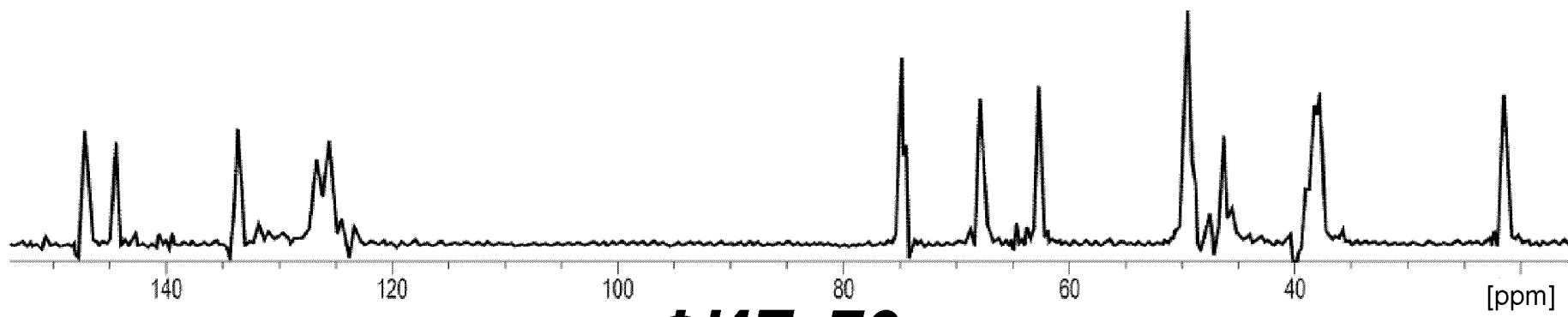
70/117

**ФИГ. 68**



71/117

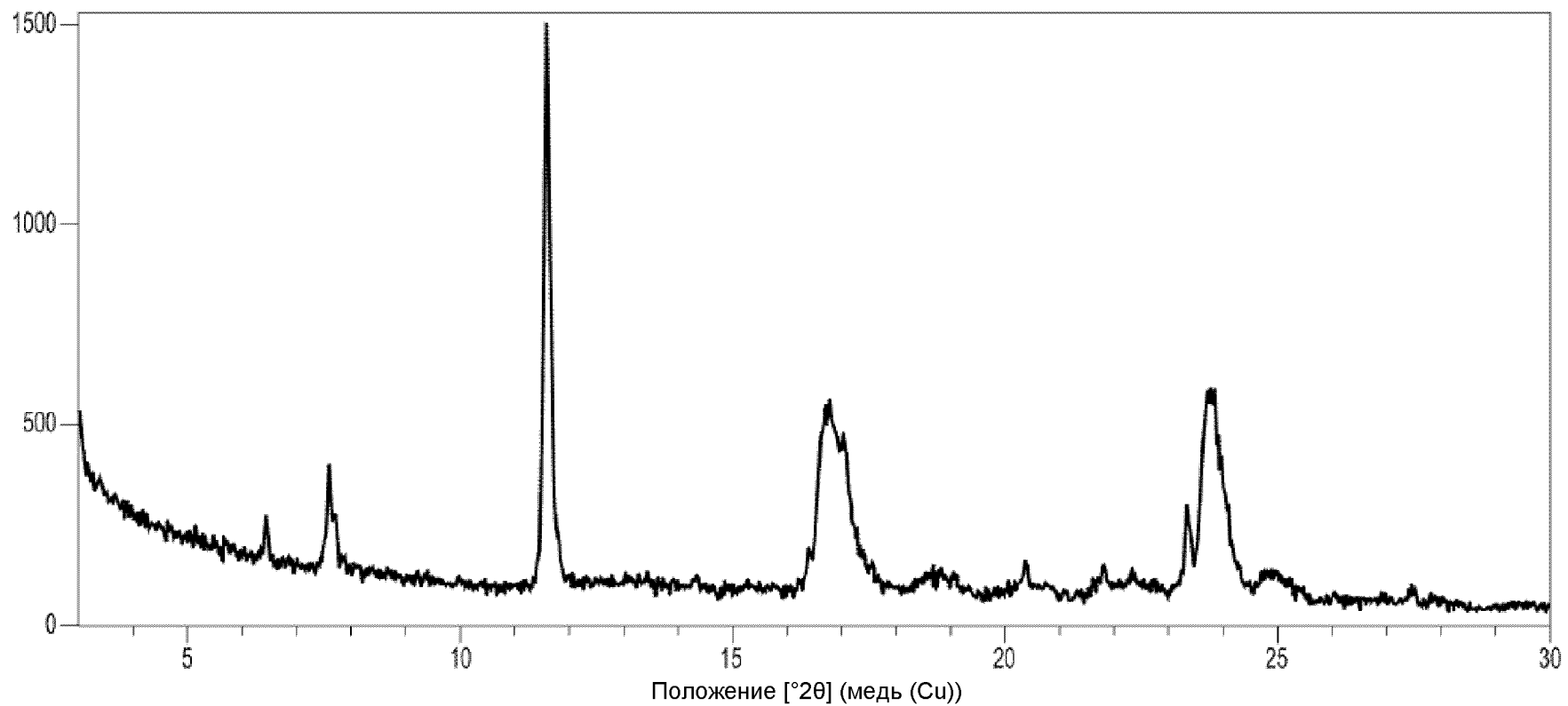
**ФИГ. 69**



**ФИГ. 70**

72/117

Импульсы

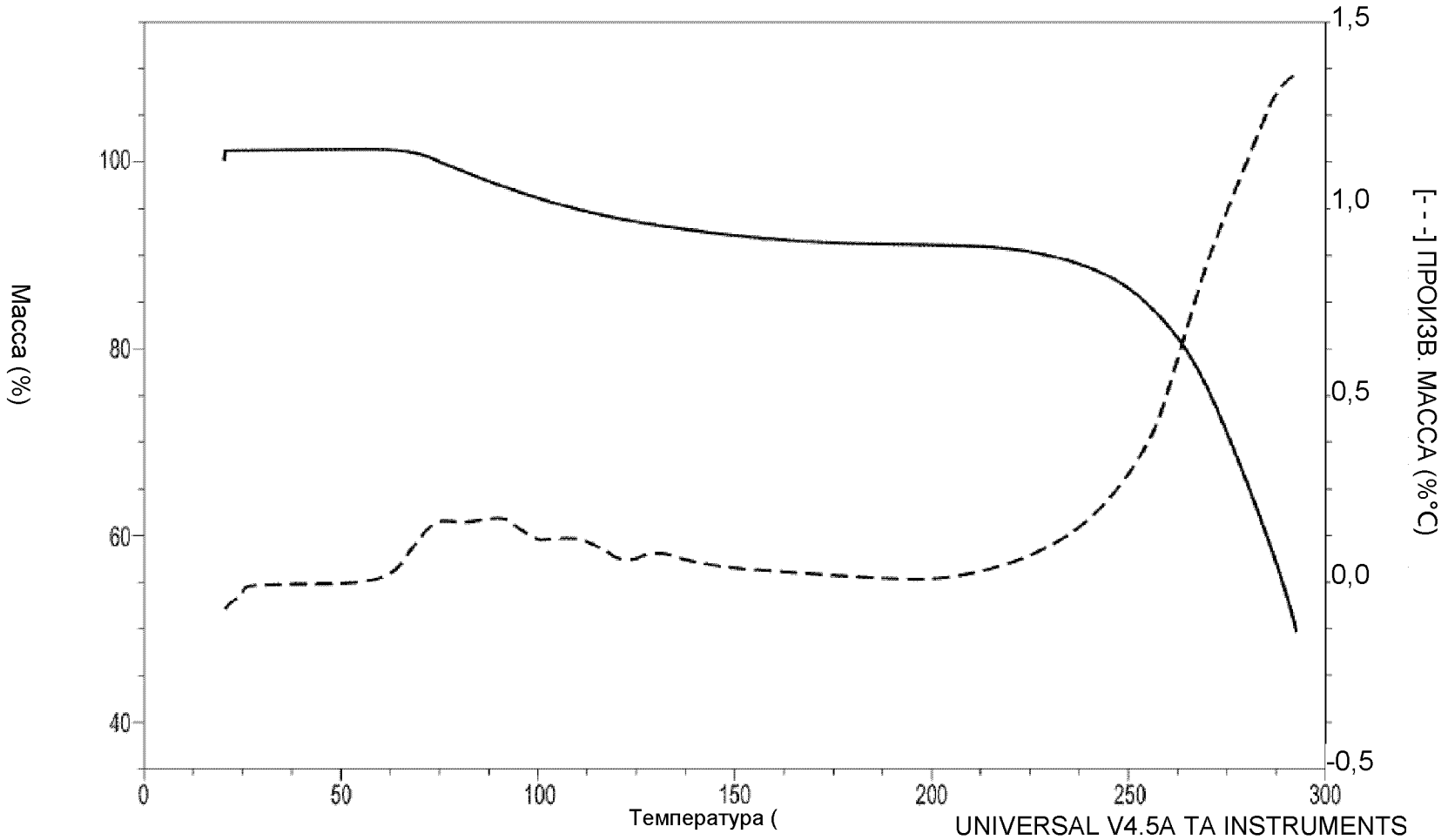


73/117

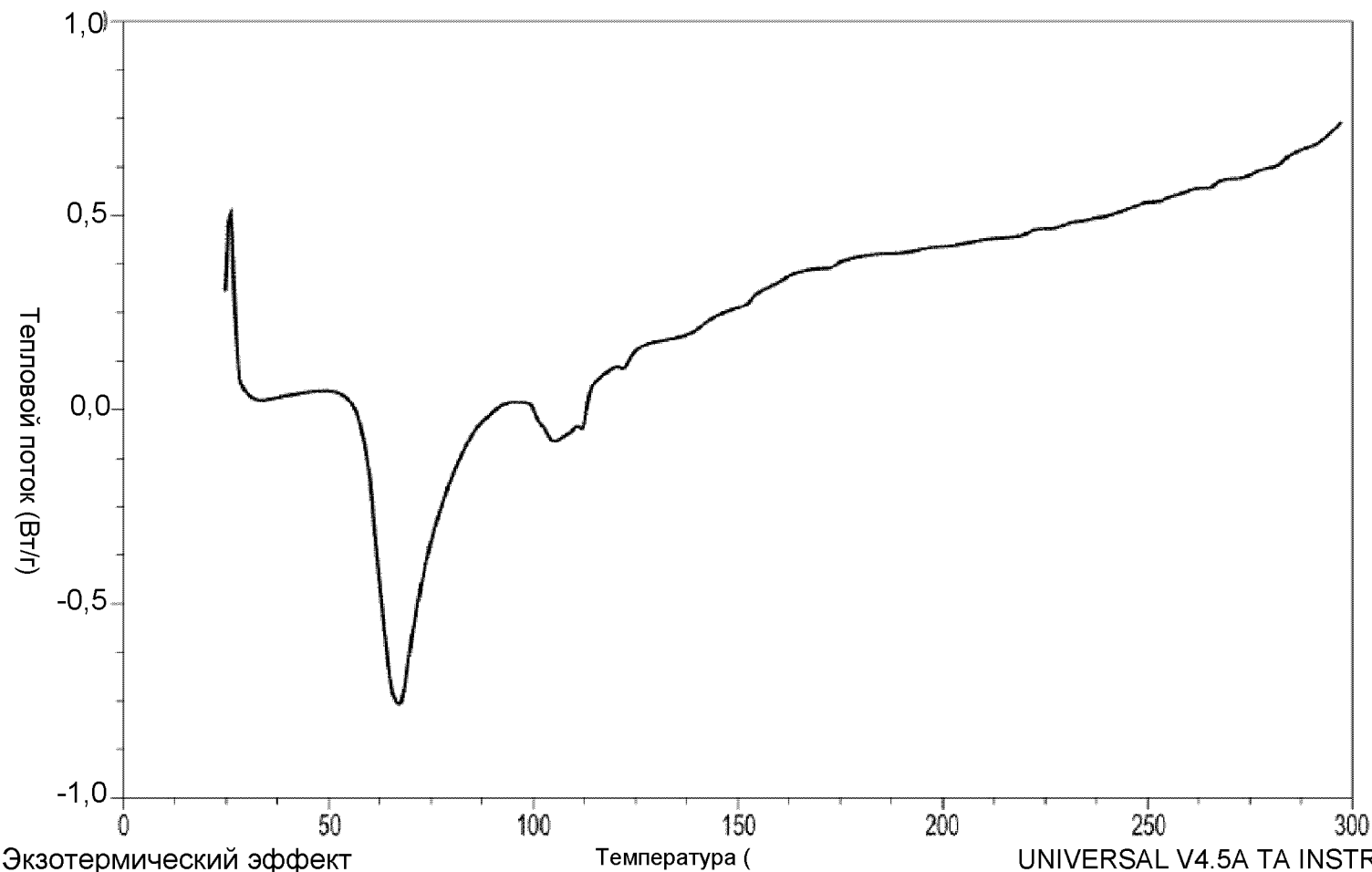
**ФИГ. 71**



74/117



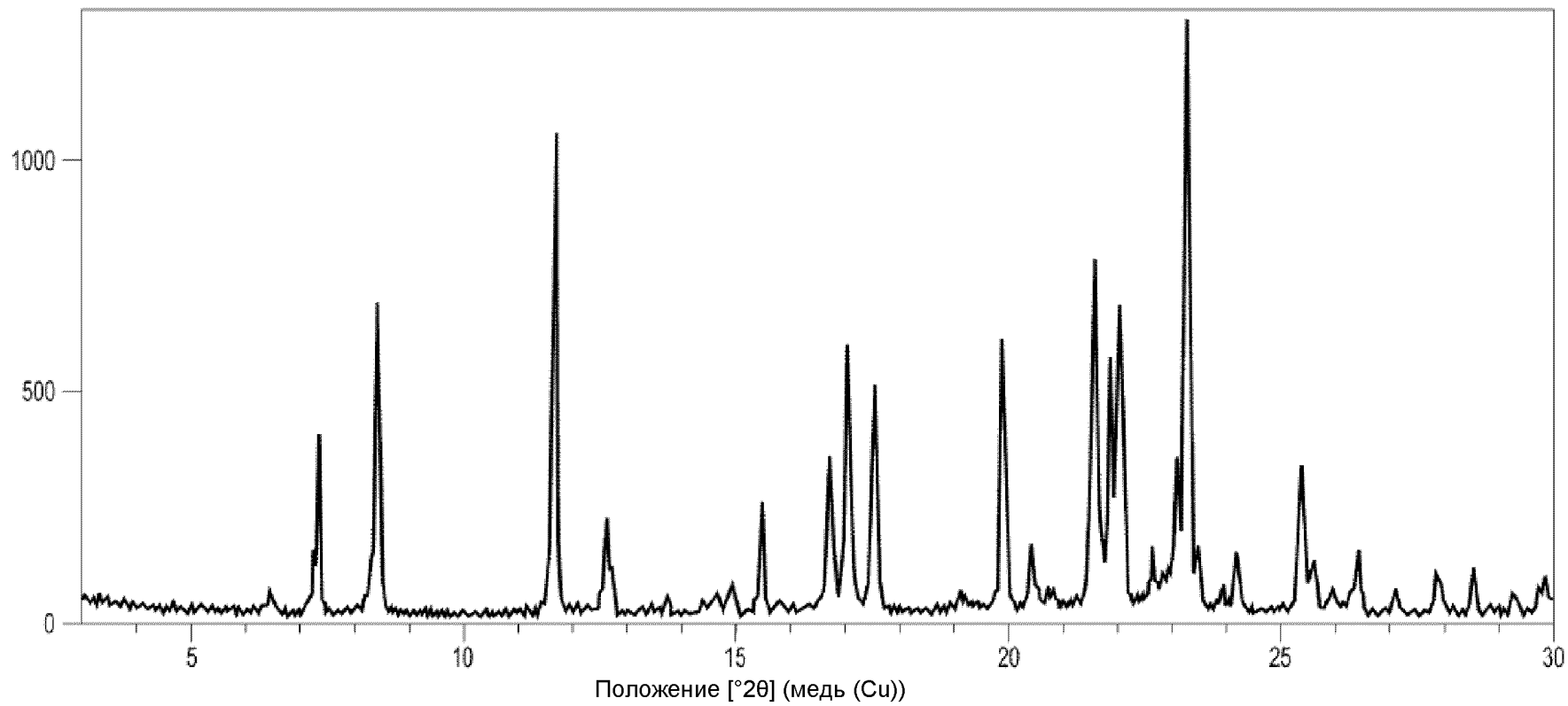
**ФИГ. 72**



**ФИГ. 73**

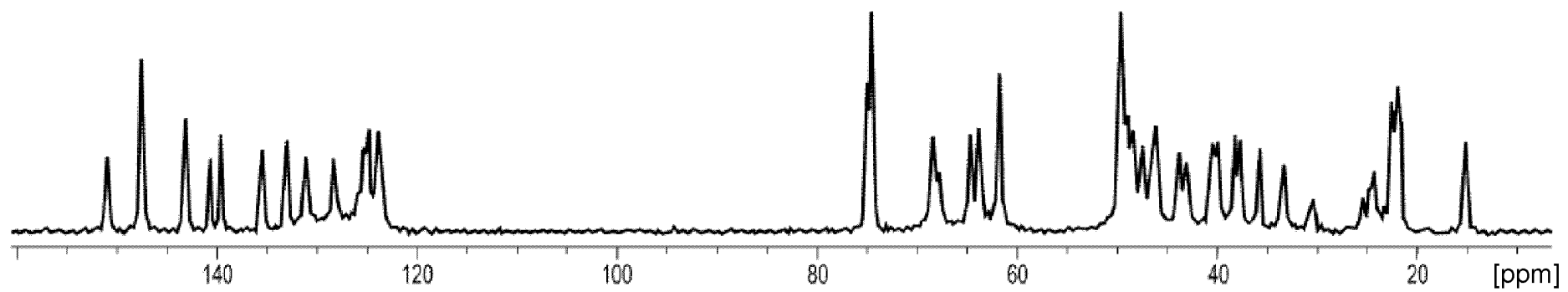
75/117

Импульсы



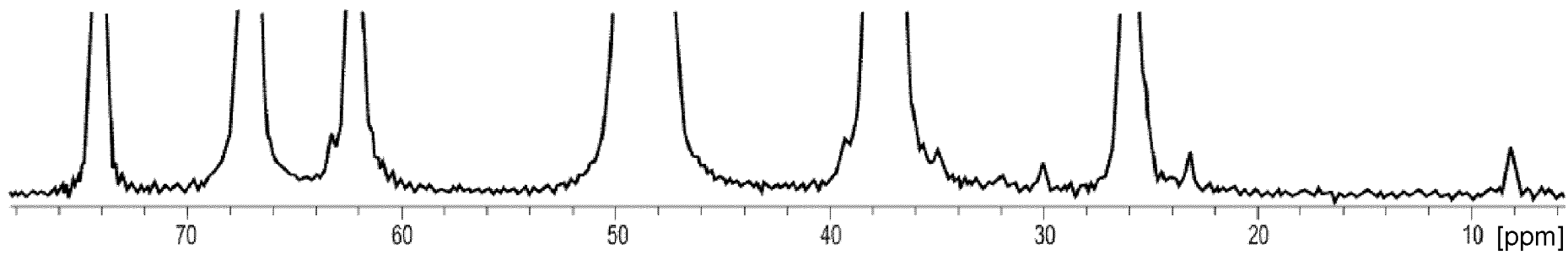
76/117

**ФИГ. 74**



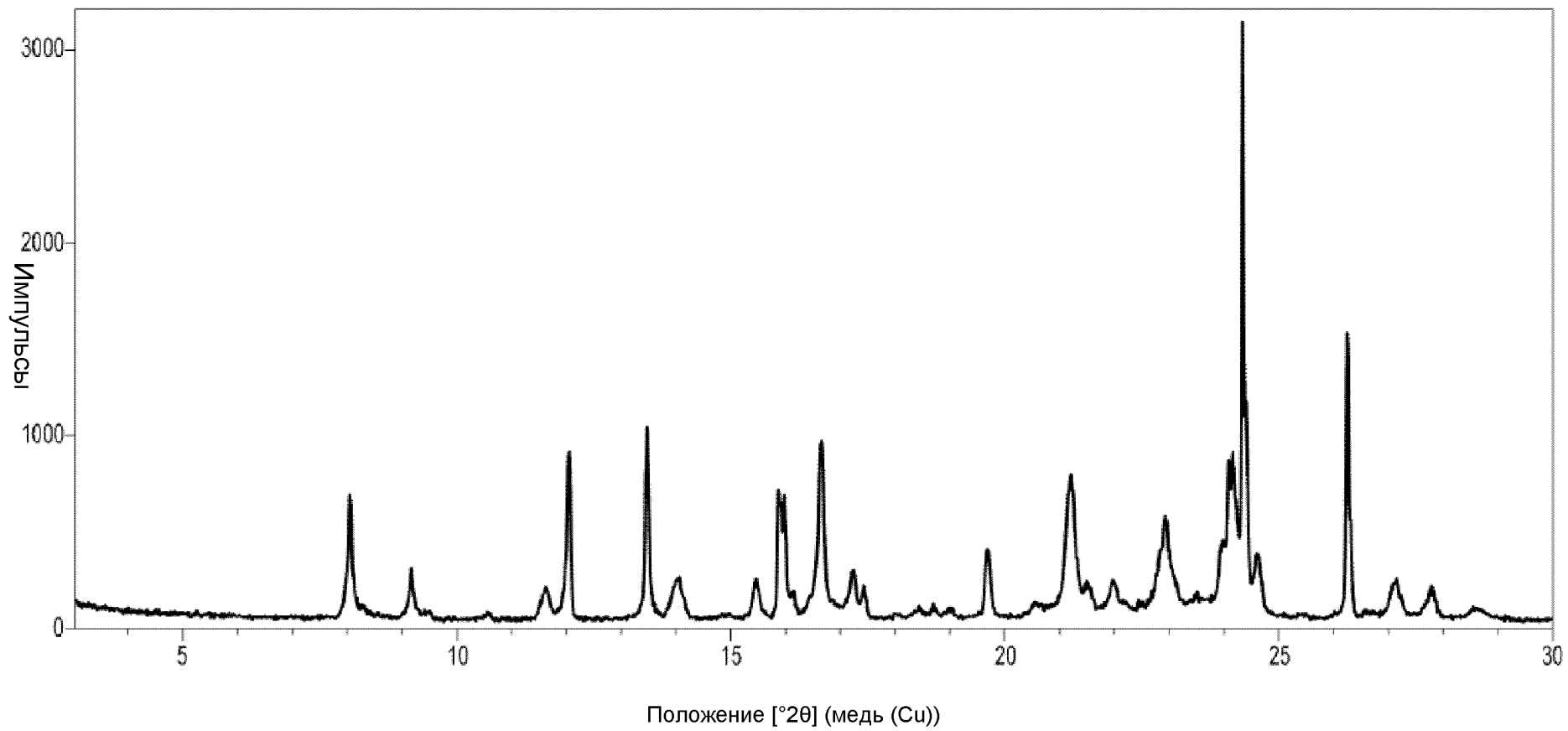
**ФИГ. 75**

77/117



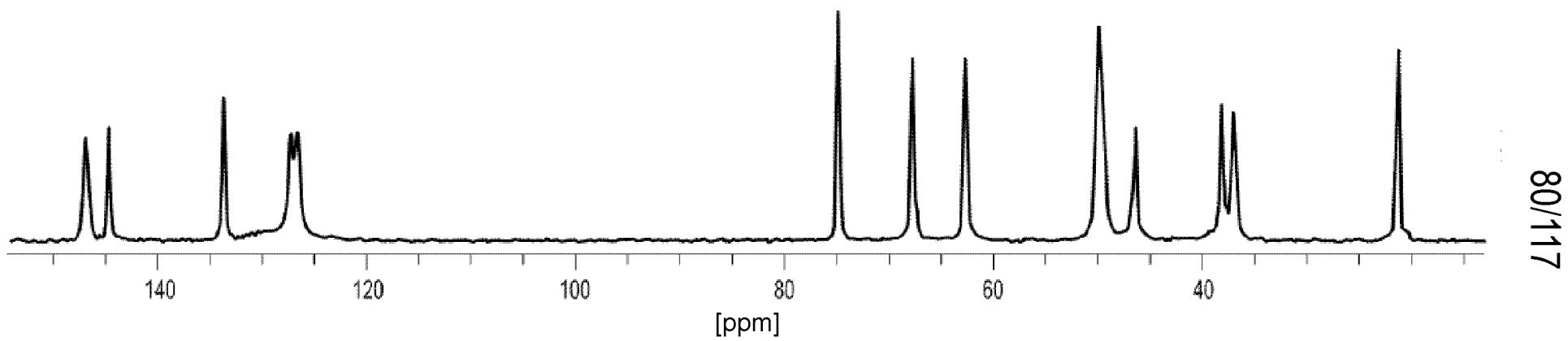
78/117

**ФИГ. 76**

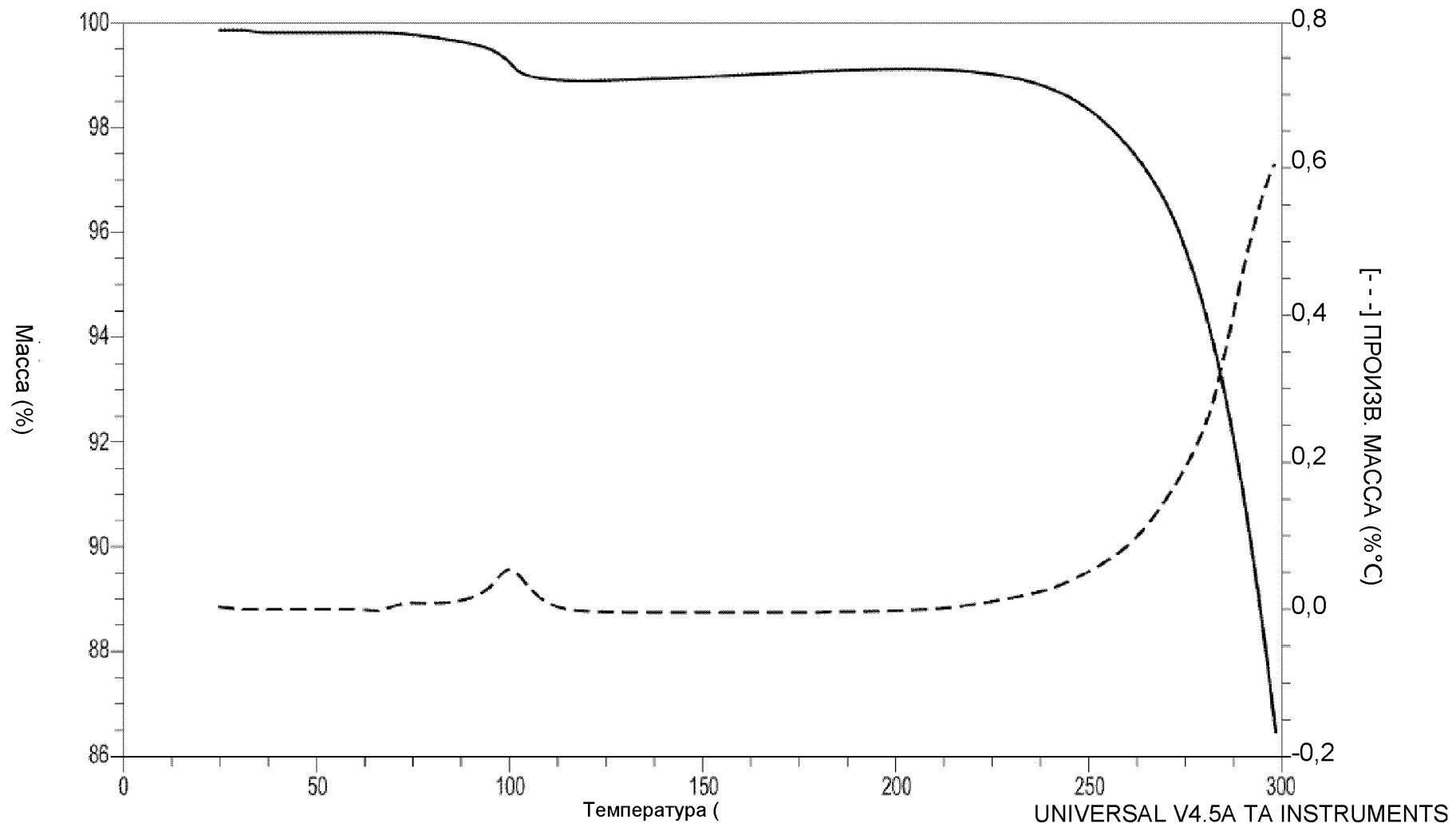


79/117

**ФИГ. 77**



**ФИГ. 78**

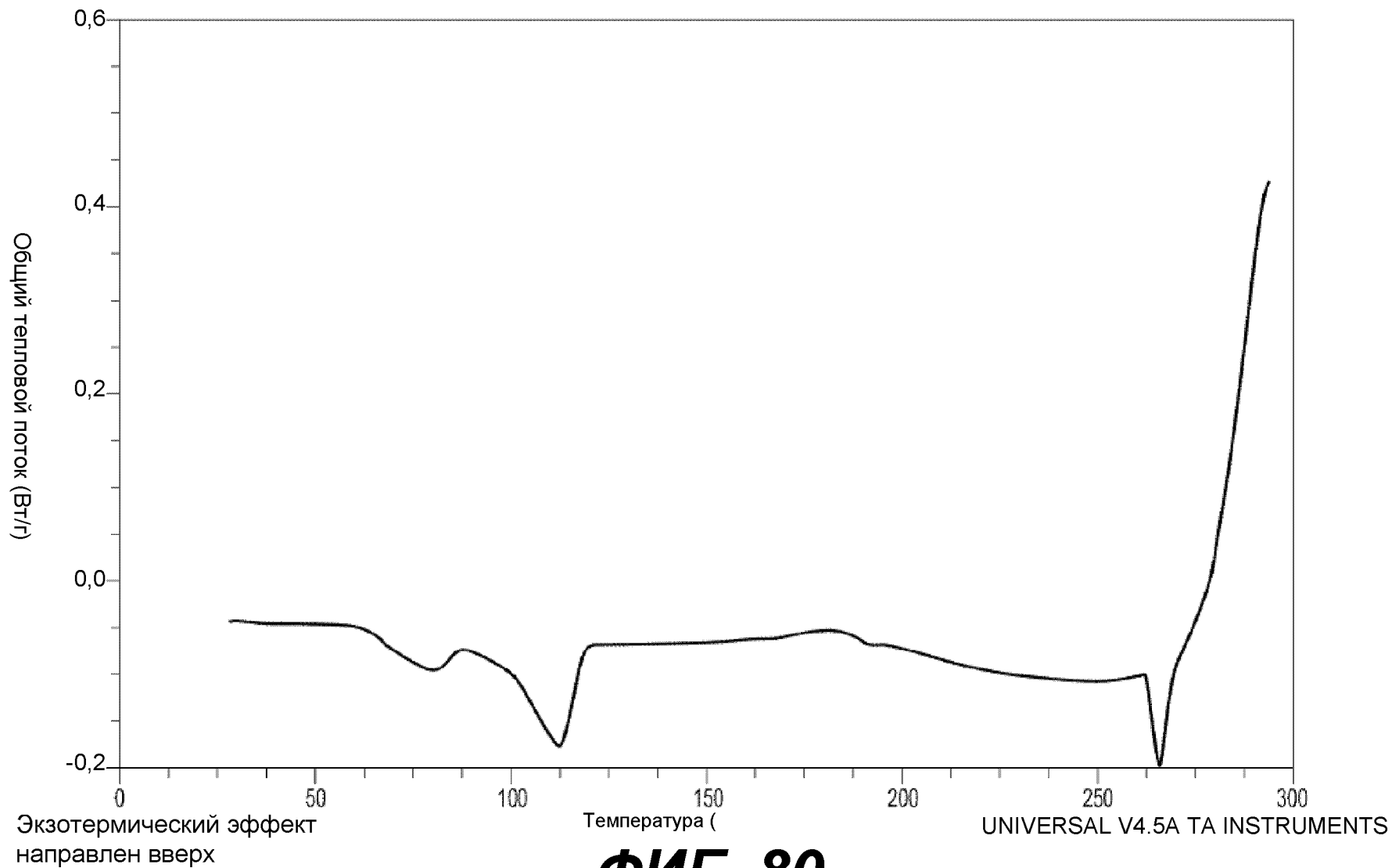


81/117

**ФИГ. 79**

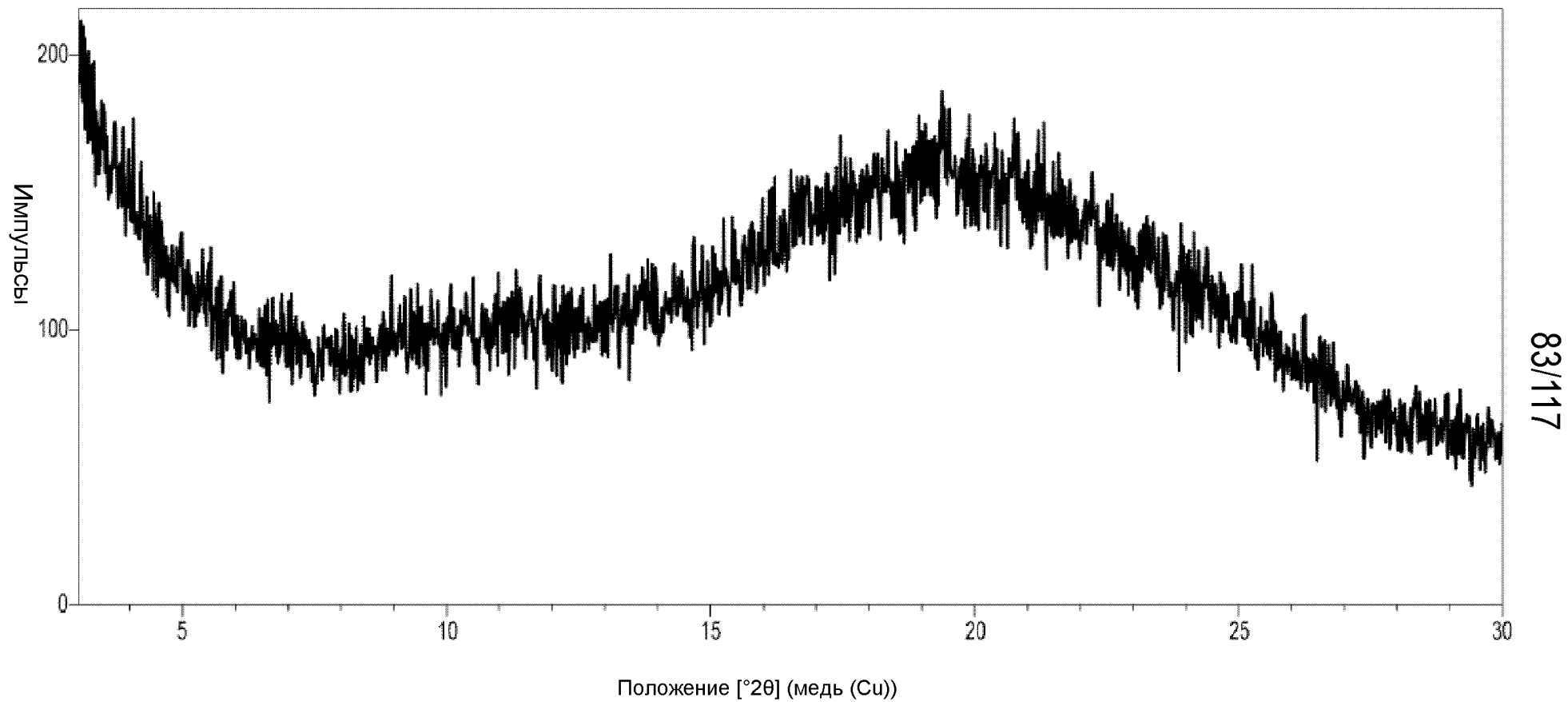
UNIVERSAL V4.5A TA INSTRUMENTS



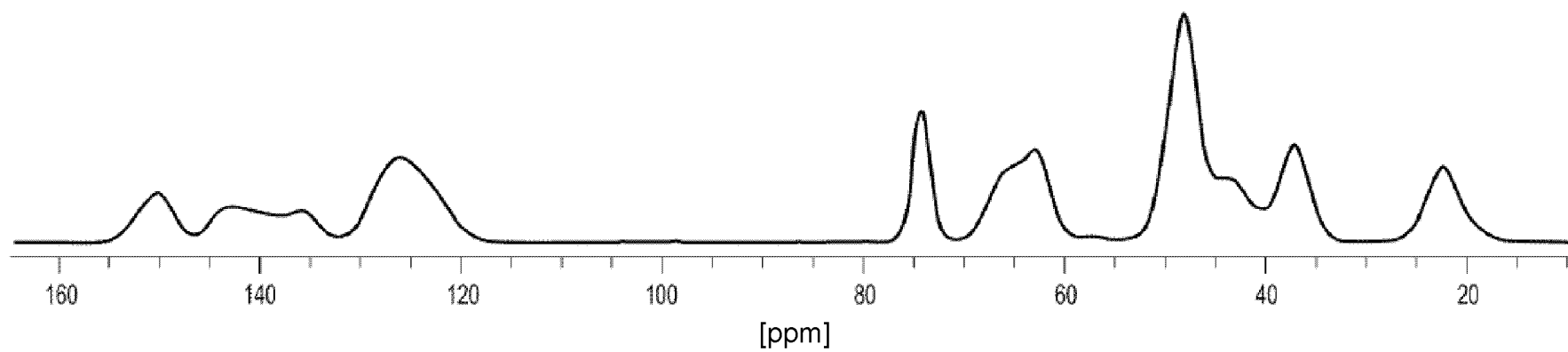


**ФИГ. 80**

82/117



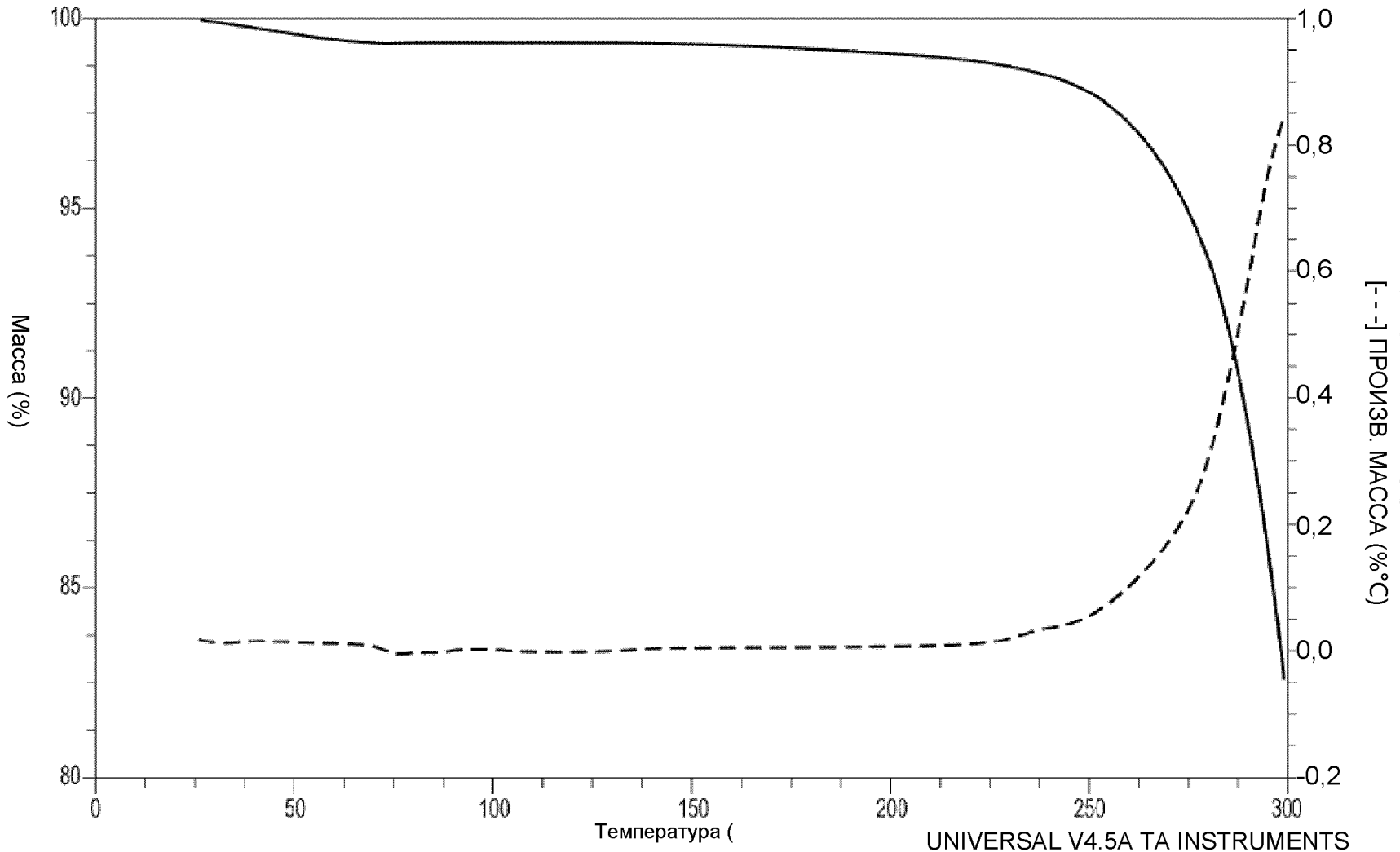
**ФИГ. 81**



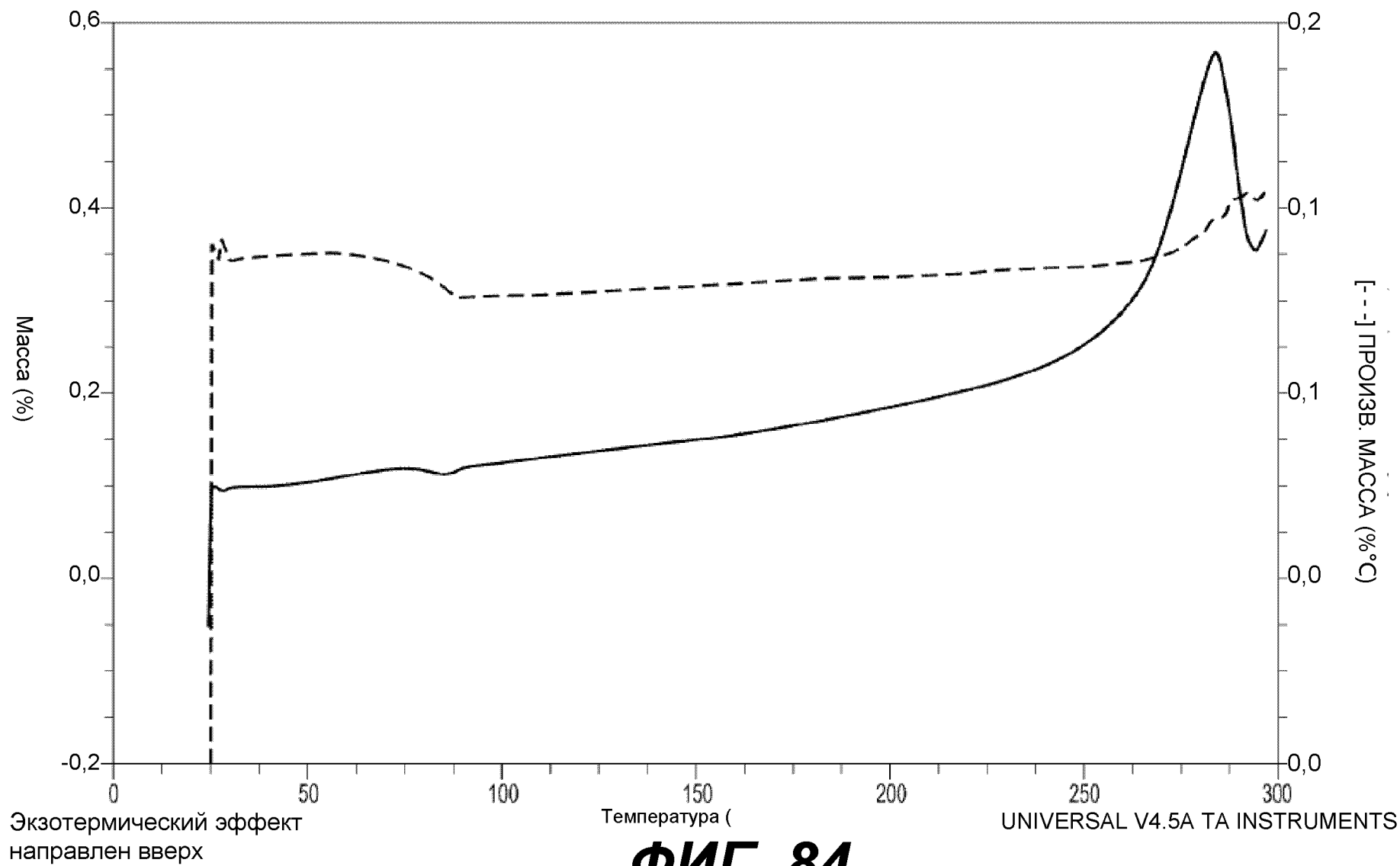
84/117

**ФИГ. 82**

85/117

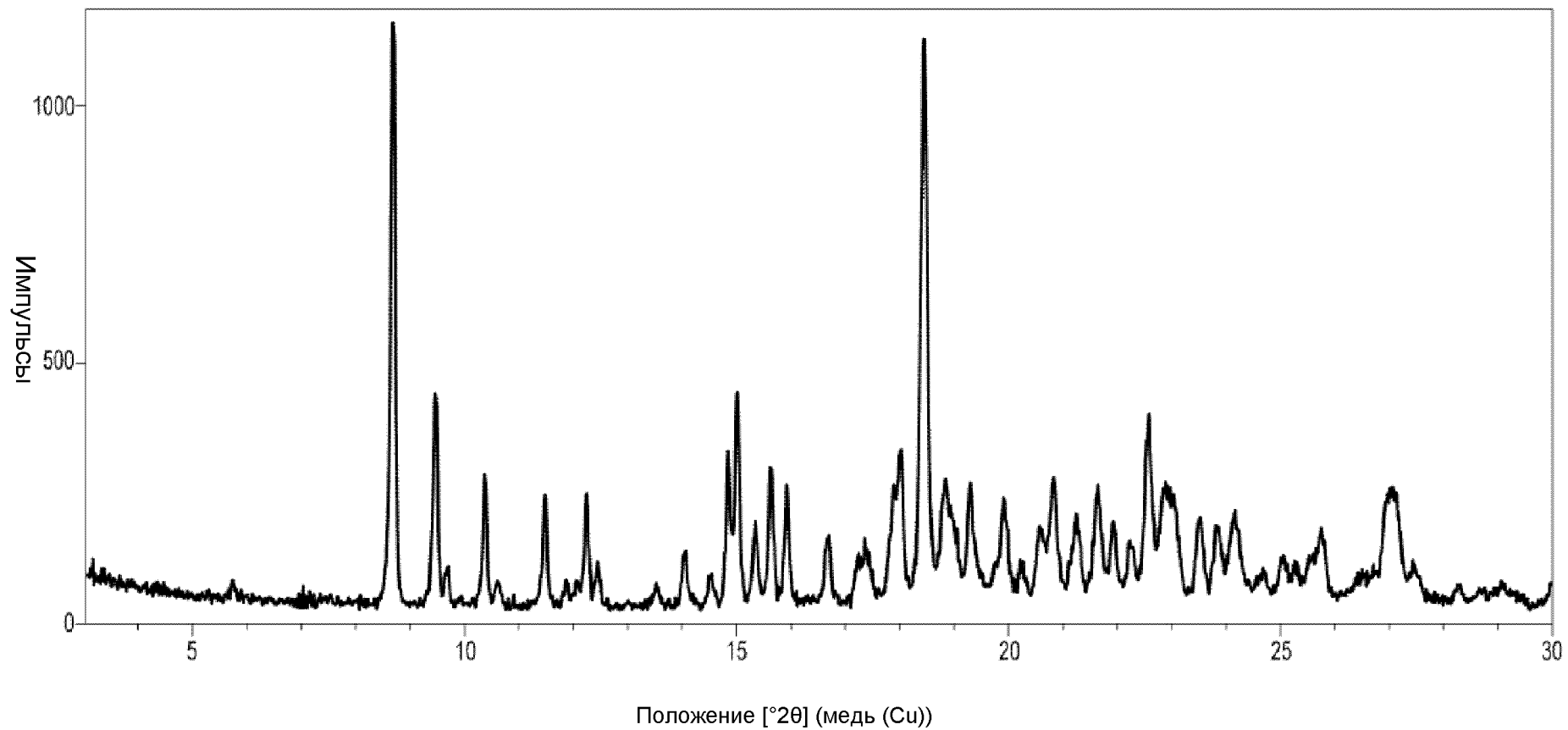


**ФИГ. 83**

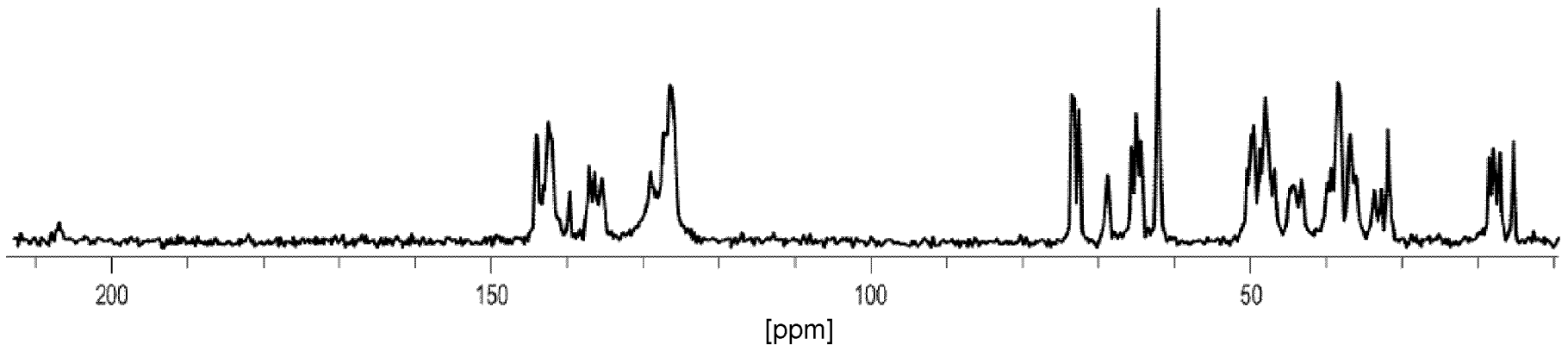


86/117

**ФИГ. 84**

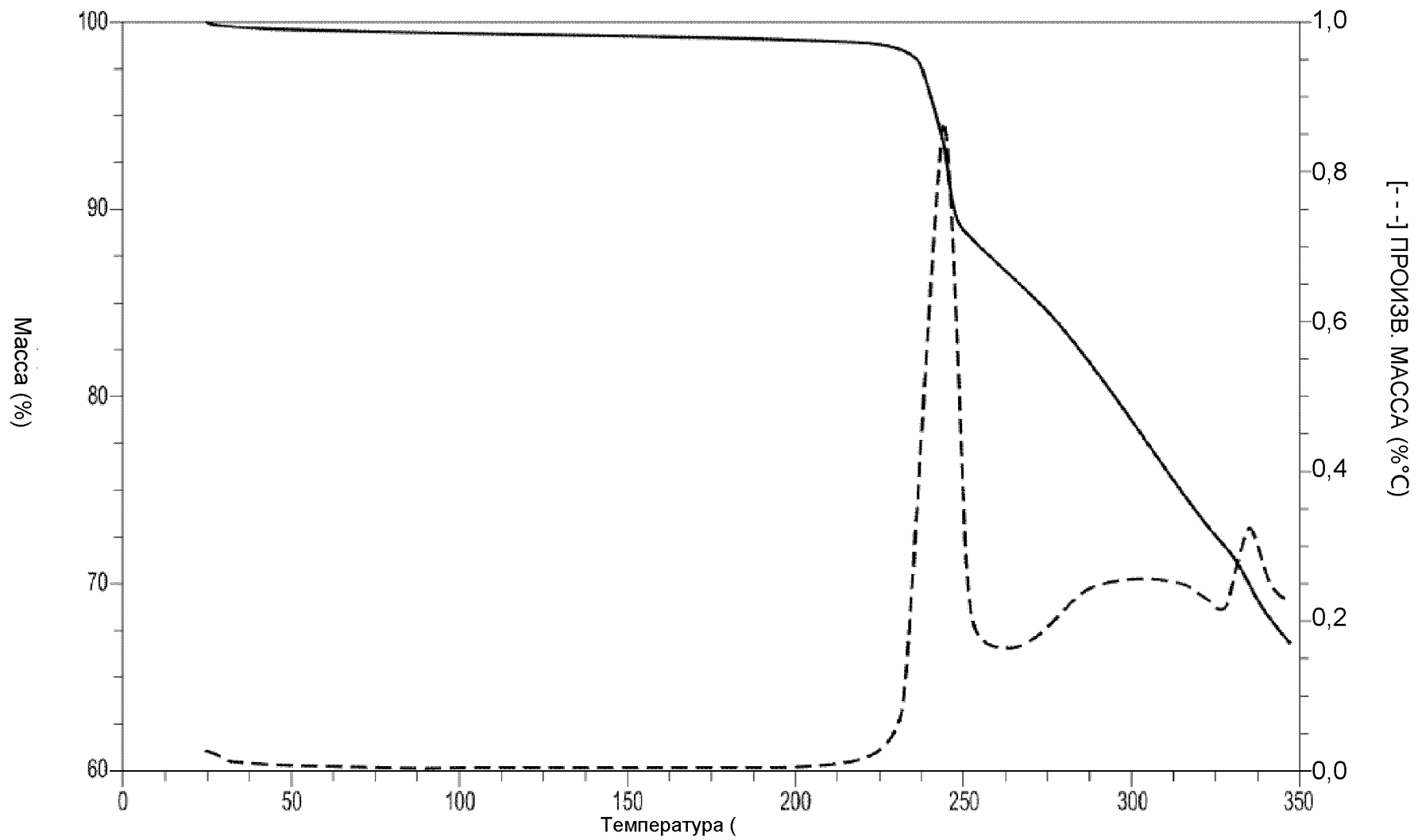


**ФИГ. 85**



88/117

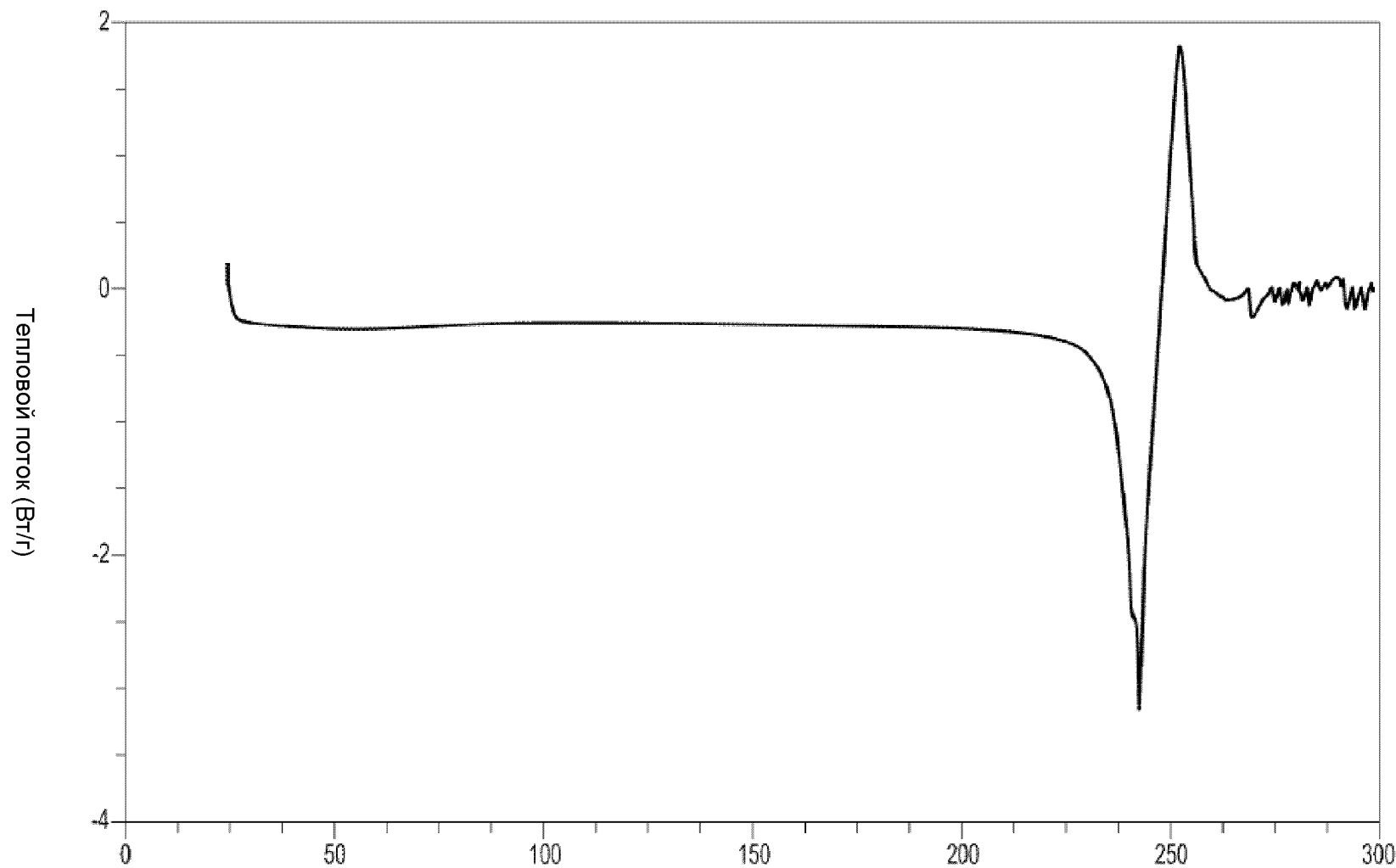
**ФИГ. 86**



**ФИГ. 87**

89/117





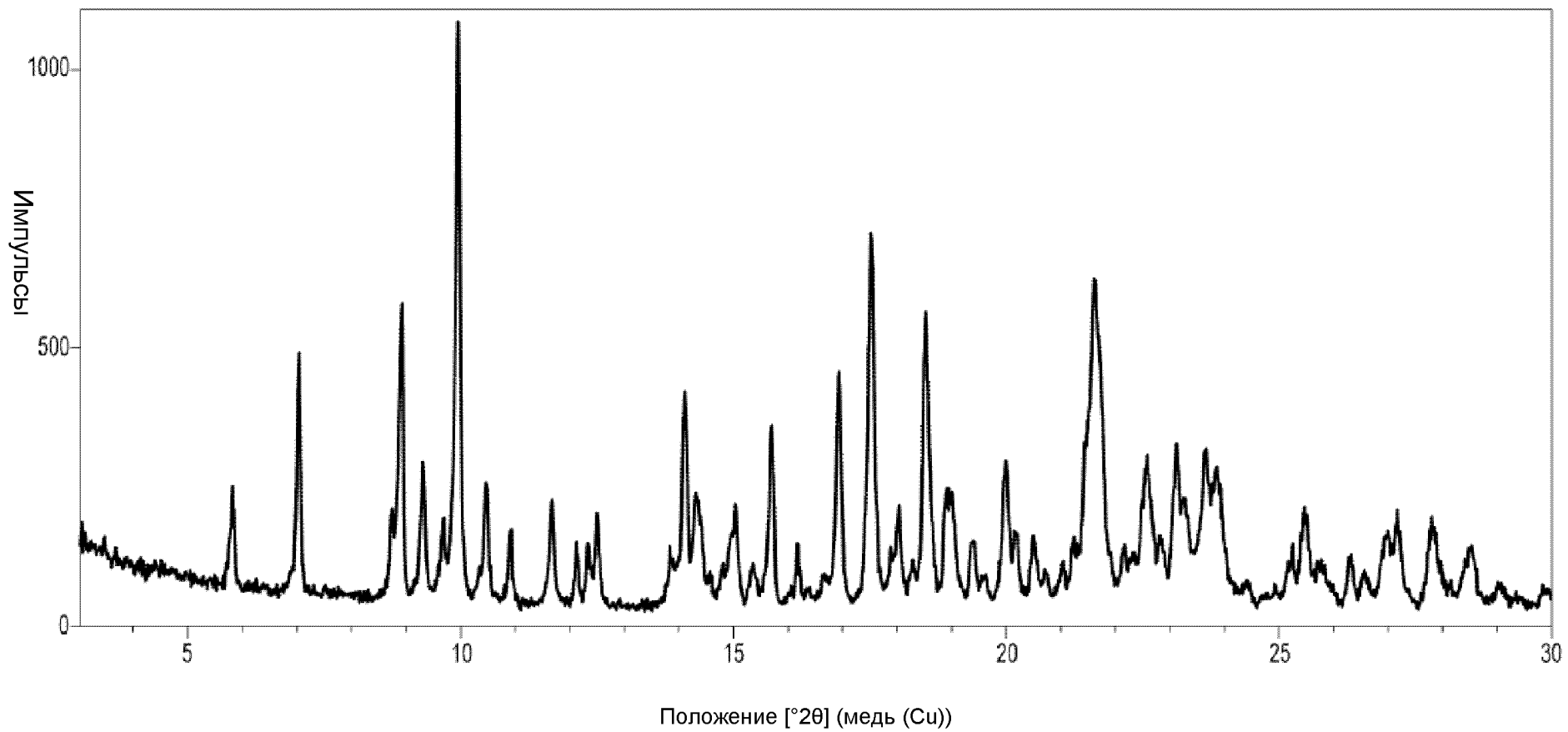
Экзотермический эффект  
направлен вверх

Температура (

UNIVERSAL V4.5A TA INSTRUMENTS

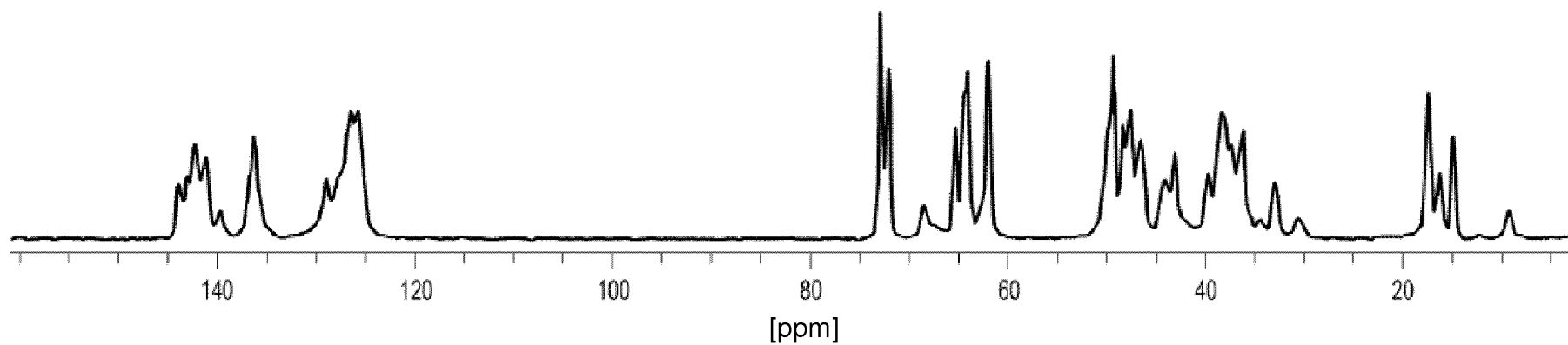
**ФИГ. 88**

90/117



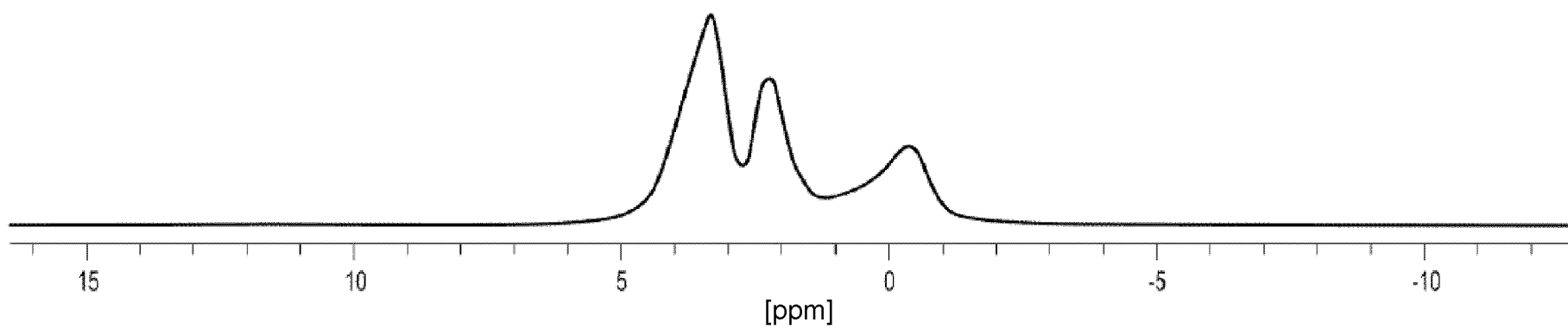
91/117

**ФИГ. 89**



92/117

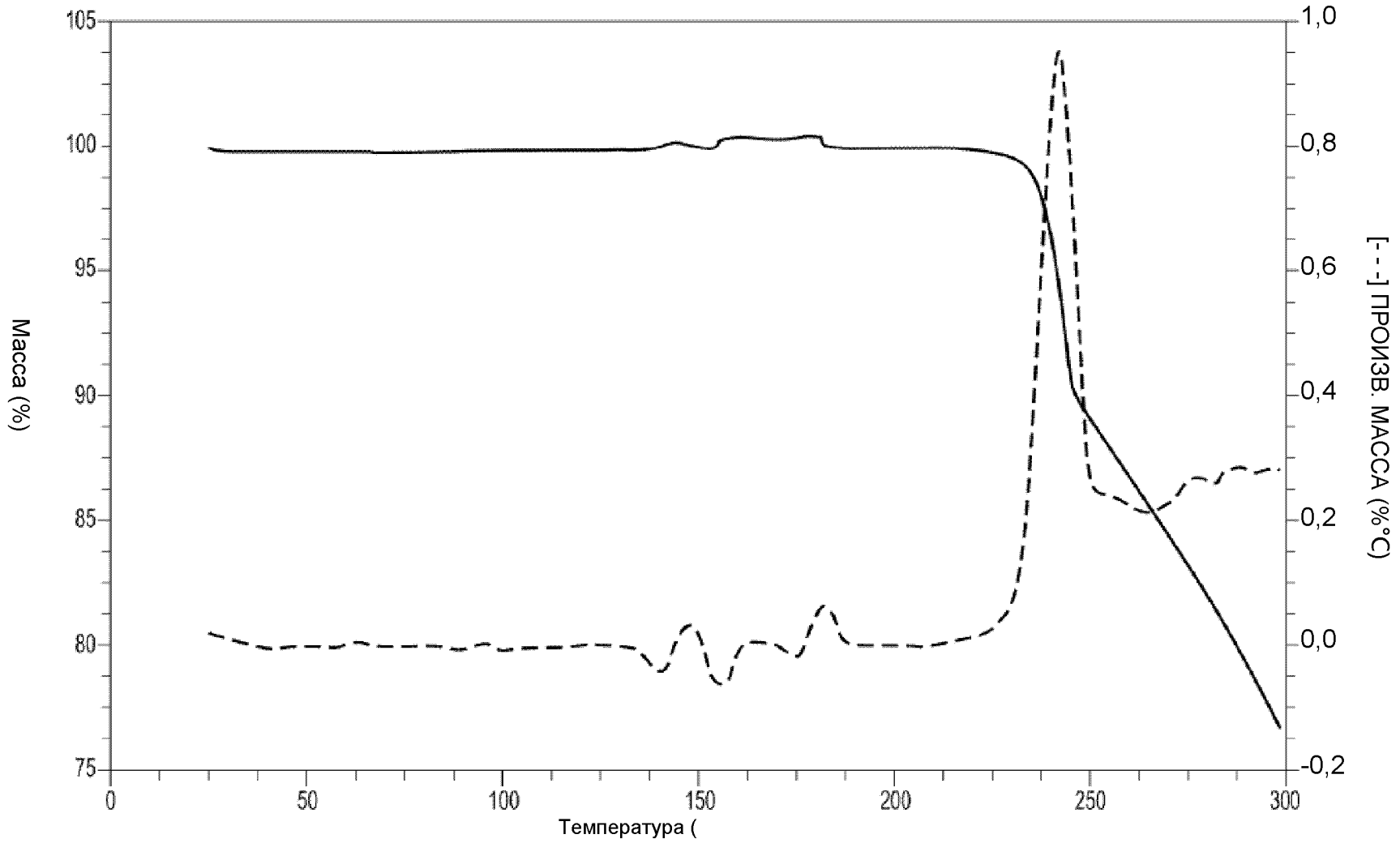
**ФИГ. 90**



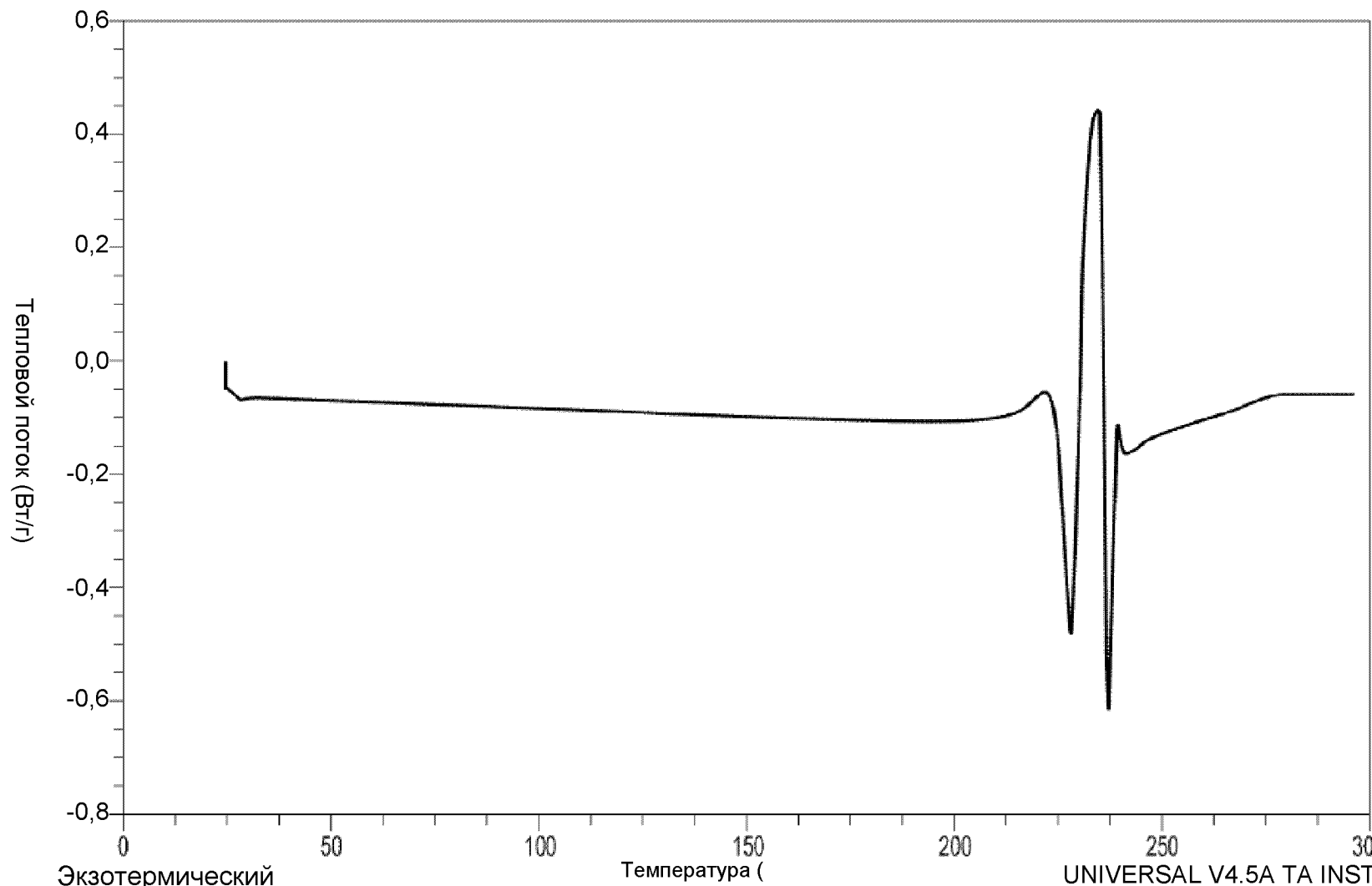
**ФИГ. 91**

93/117

94/117

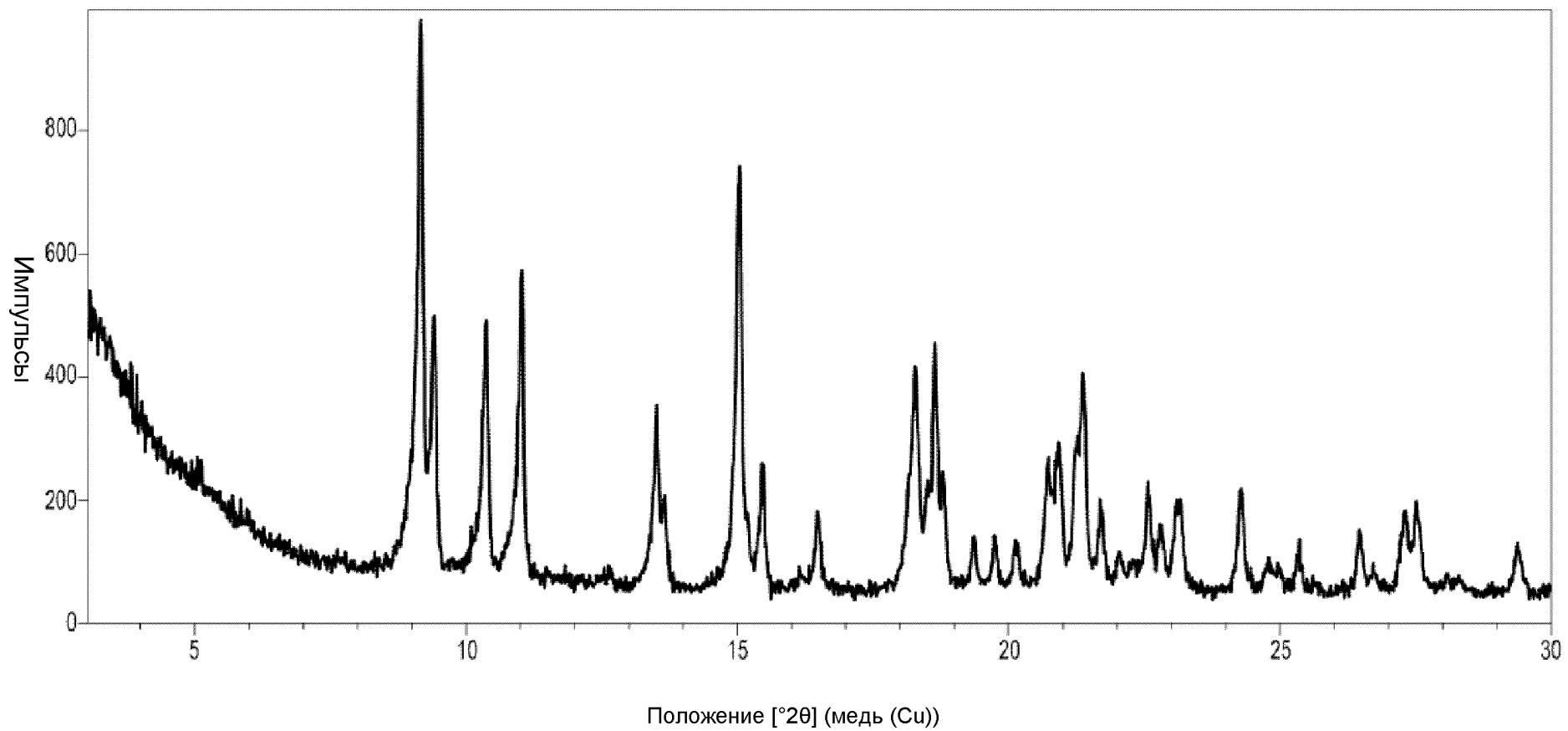


**ФИГ. 92**



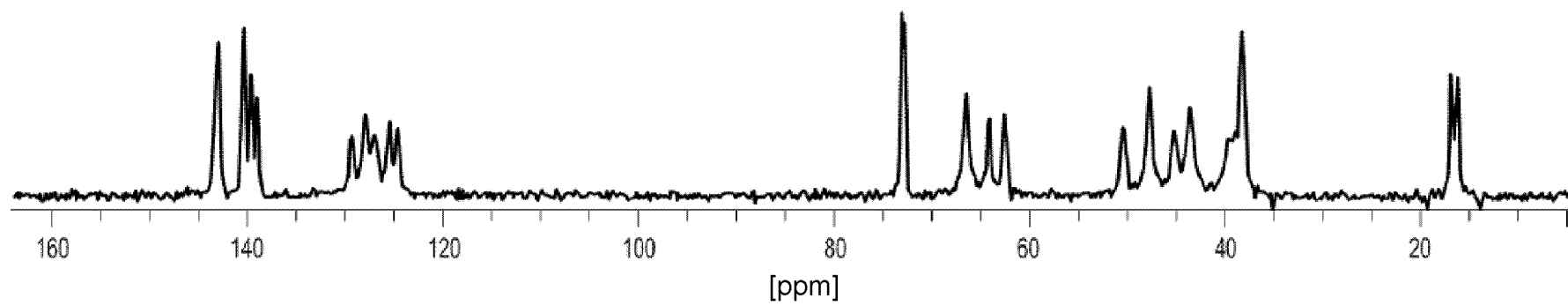
**ФИГ. 93**

95/117



96/117

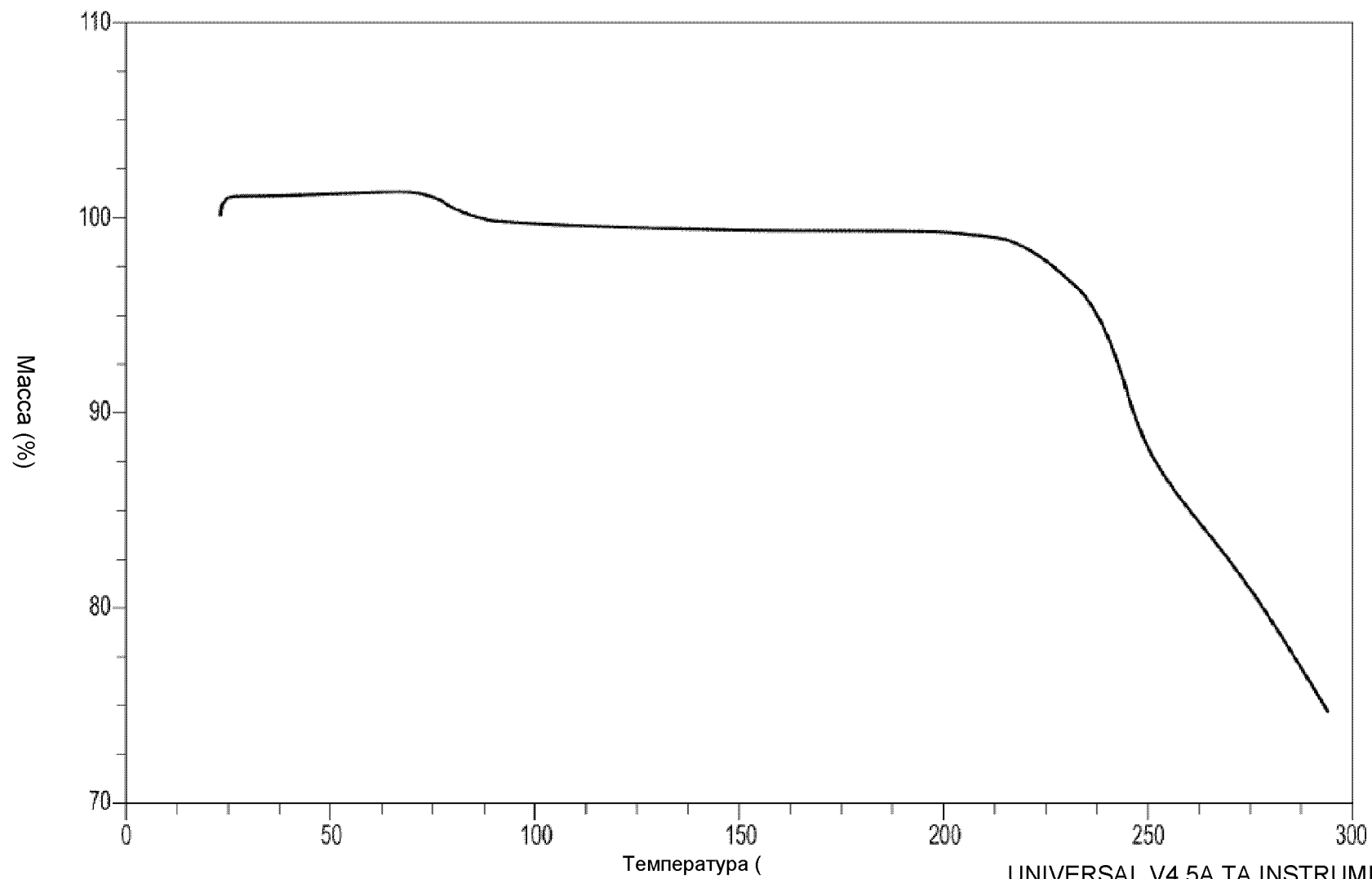
**ФИГ. 94**



97/117

**ФИГ. 95**

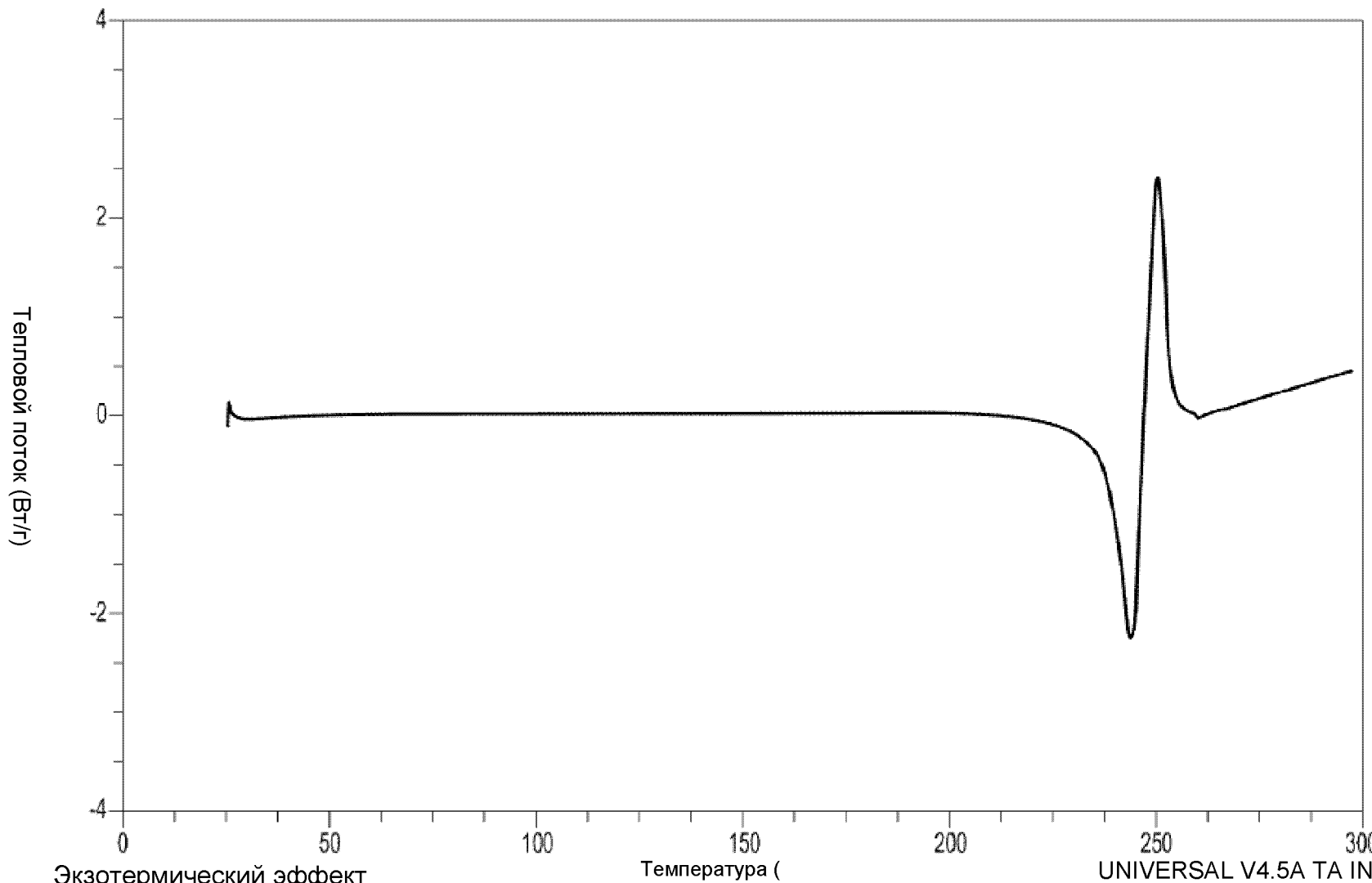




98/117

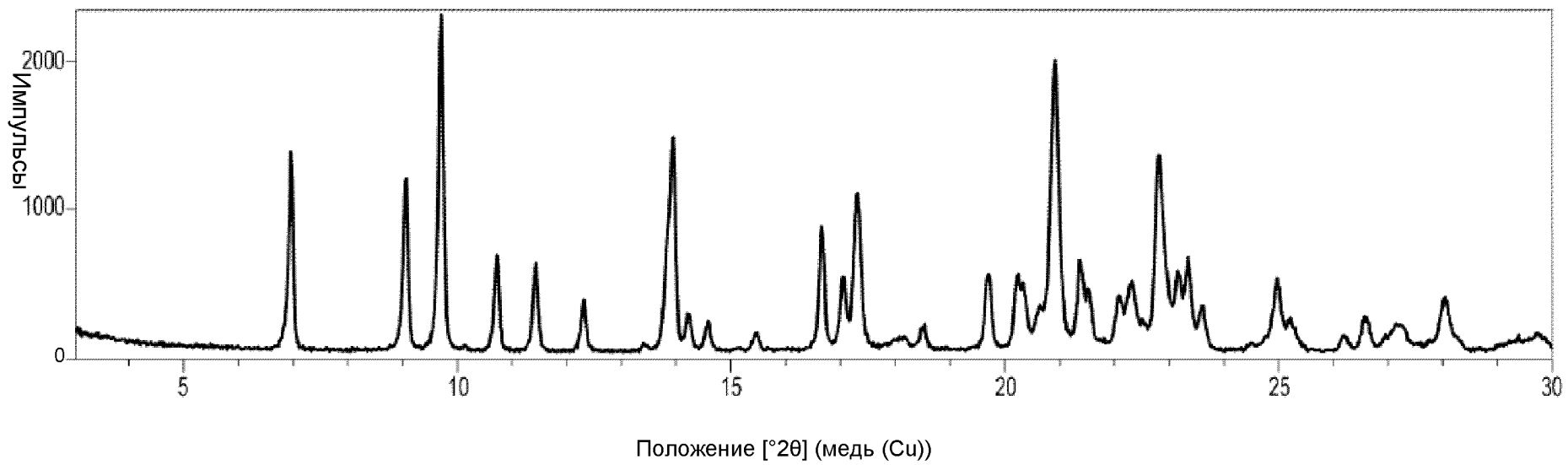
UNIVERSAL V4.5A TA INSTRUMENTS

**ФИГ. 96**



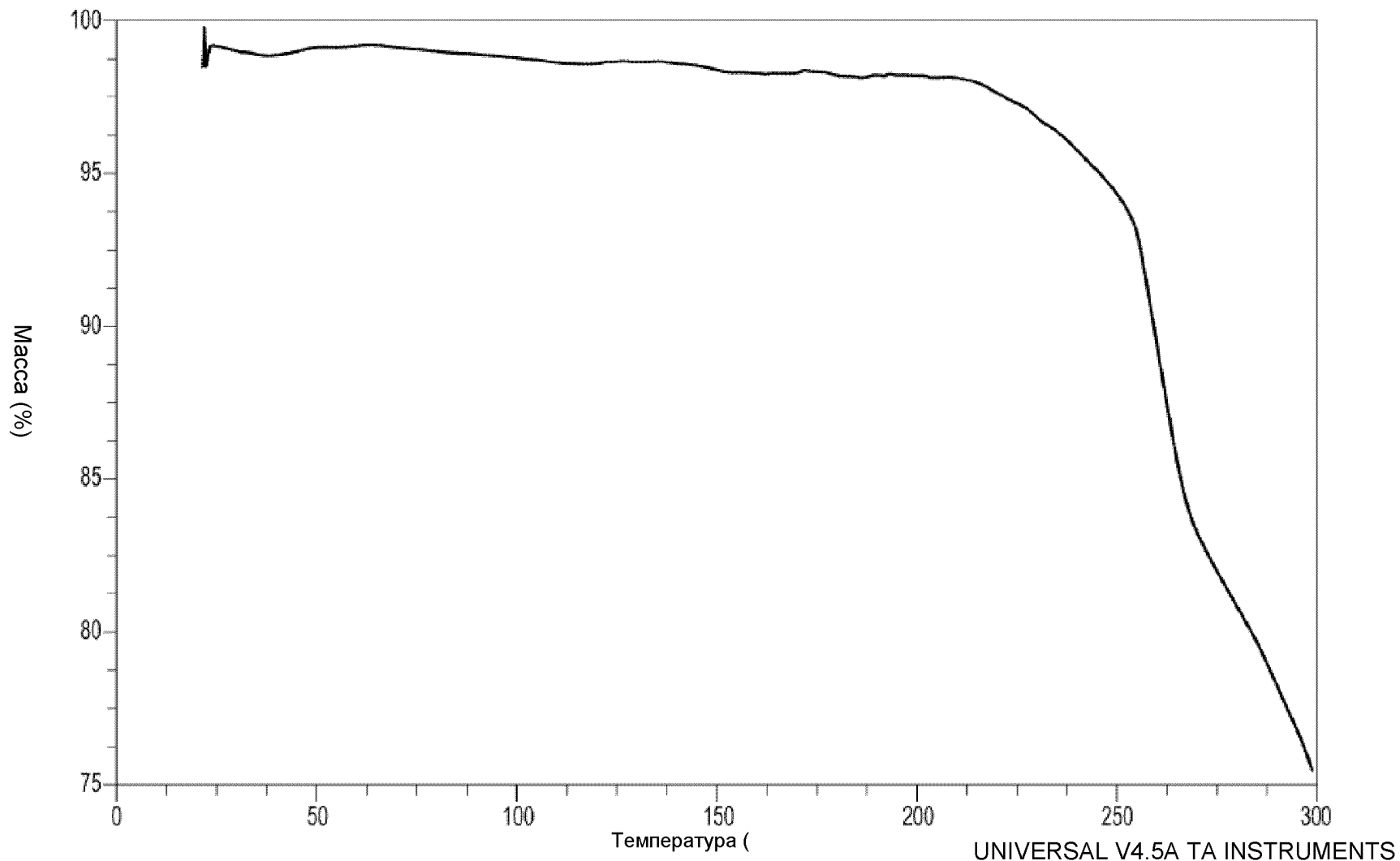
99/117

**ФИГ. 97**



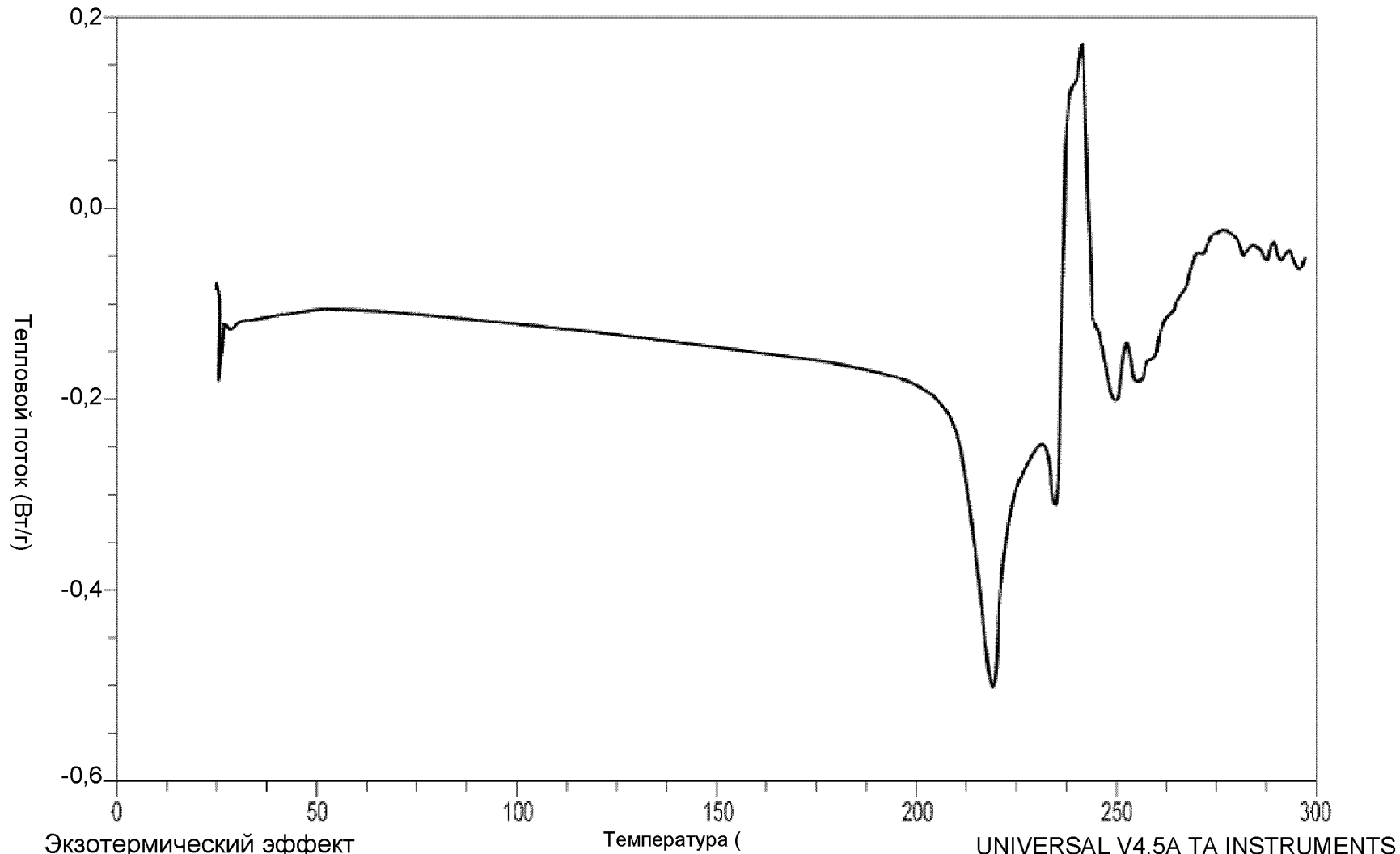
100/117

**ФИГ. 98**



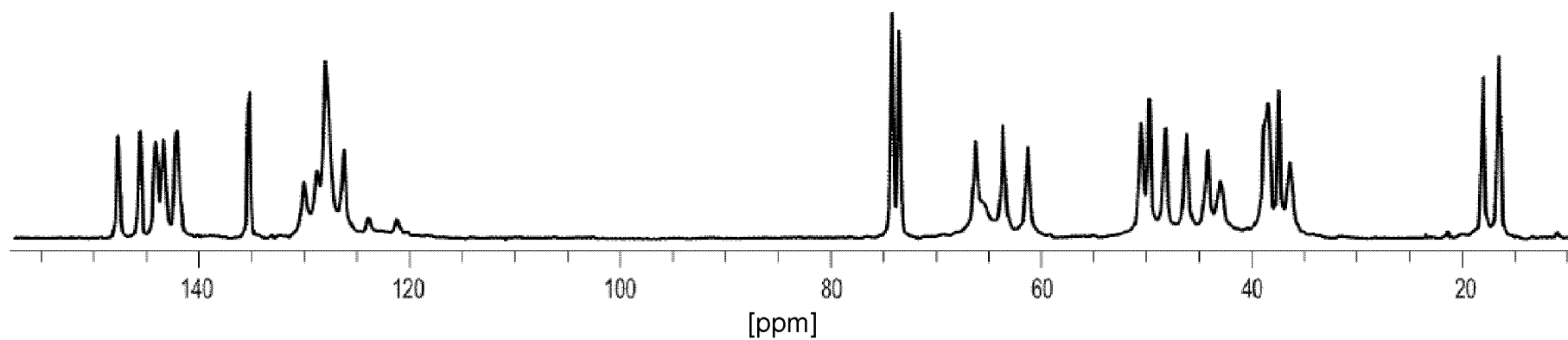
**ФИГ. 99**

101/117



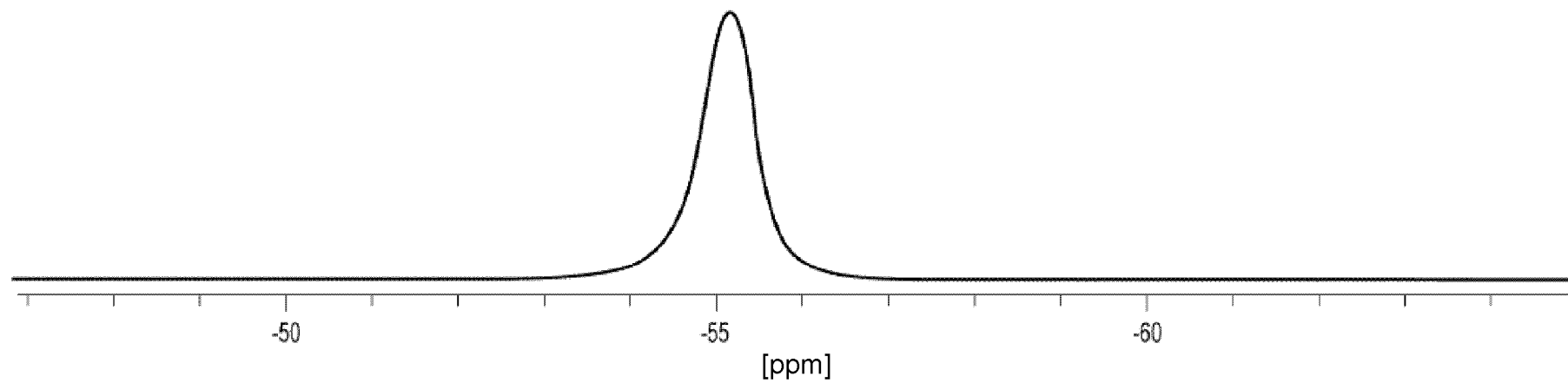
102/117

**ФИГ. 100**



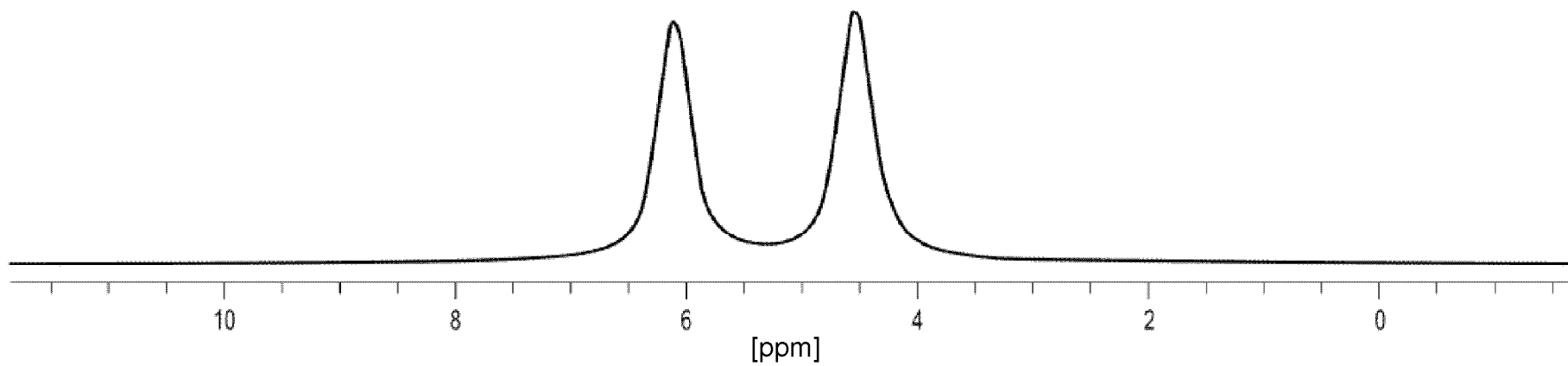
103/117

**ФИГ. 101**



104/117

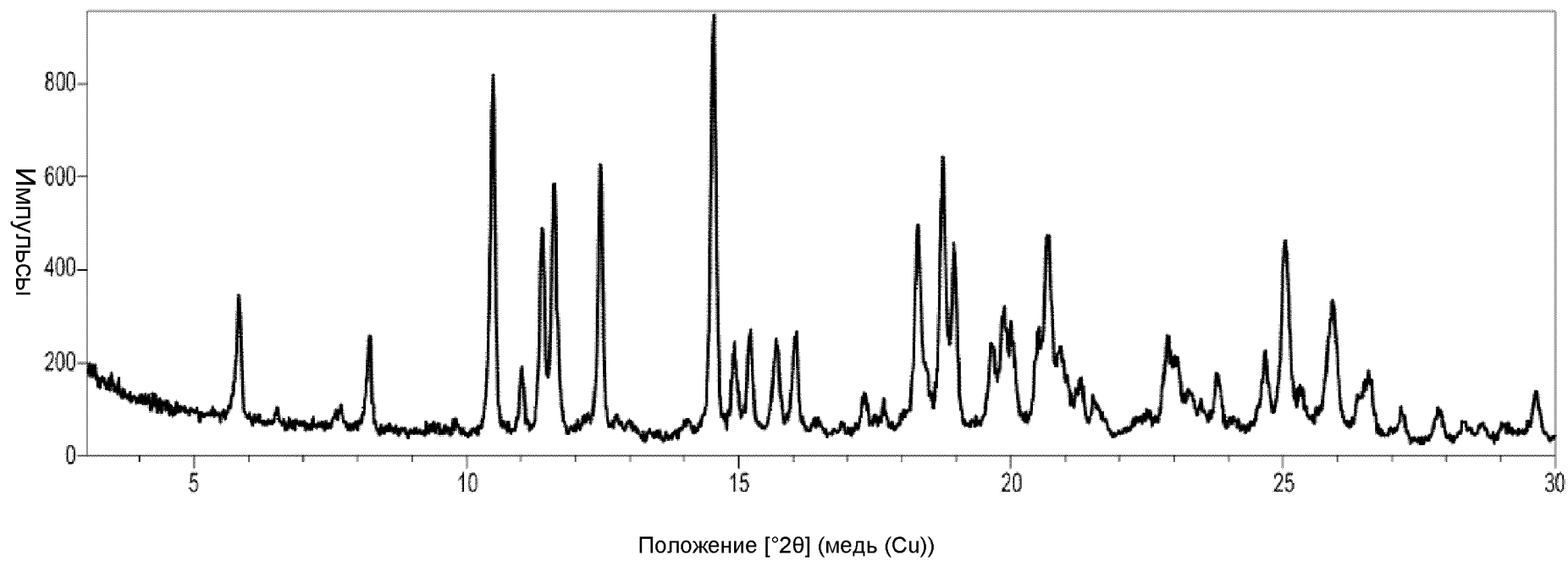
**ФИГ. 102**



105/117

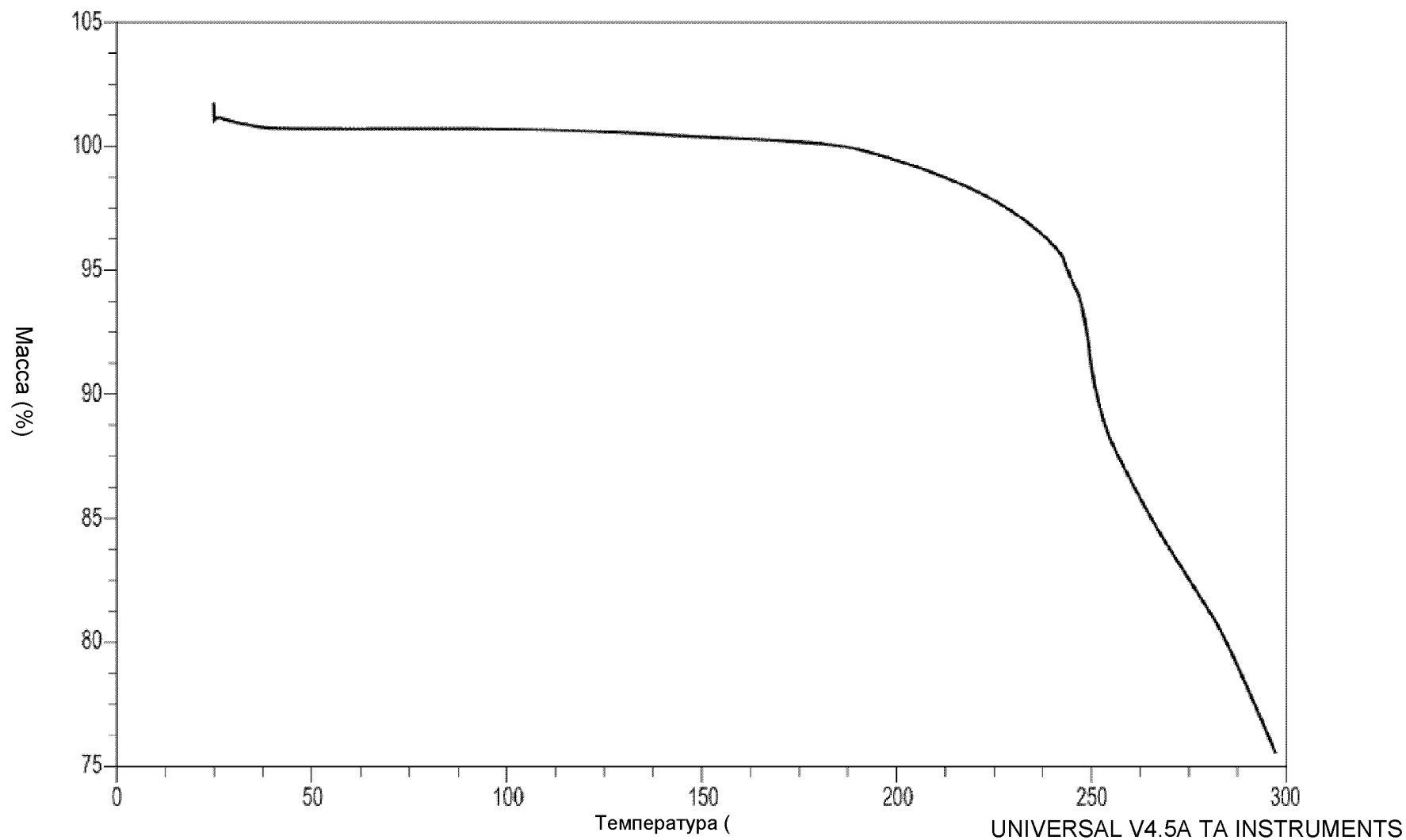
**ФИГ. 103**





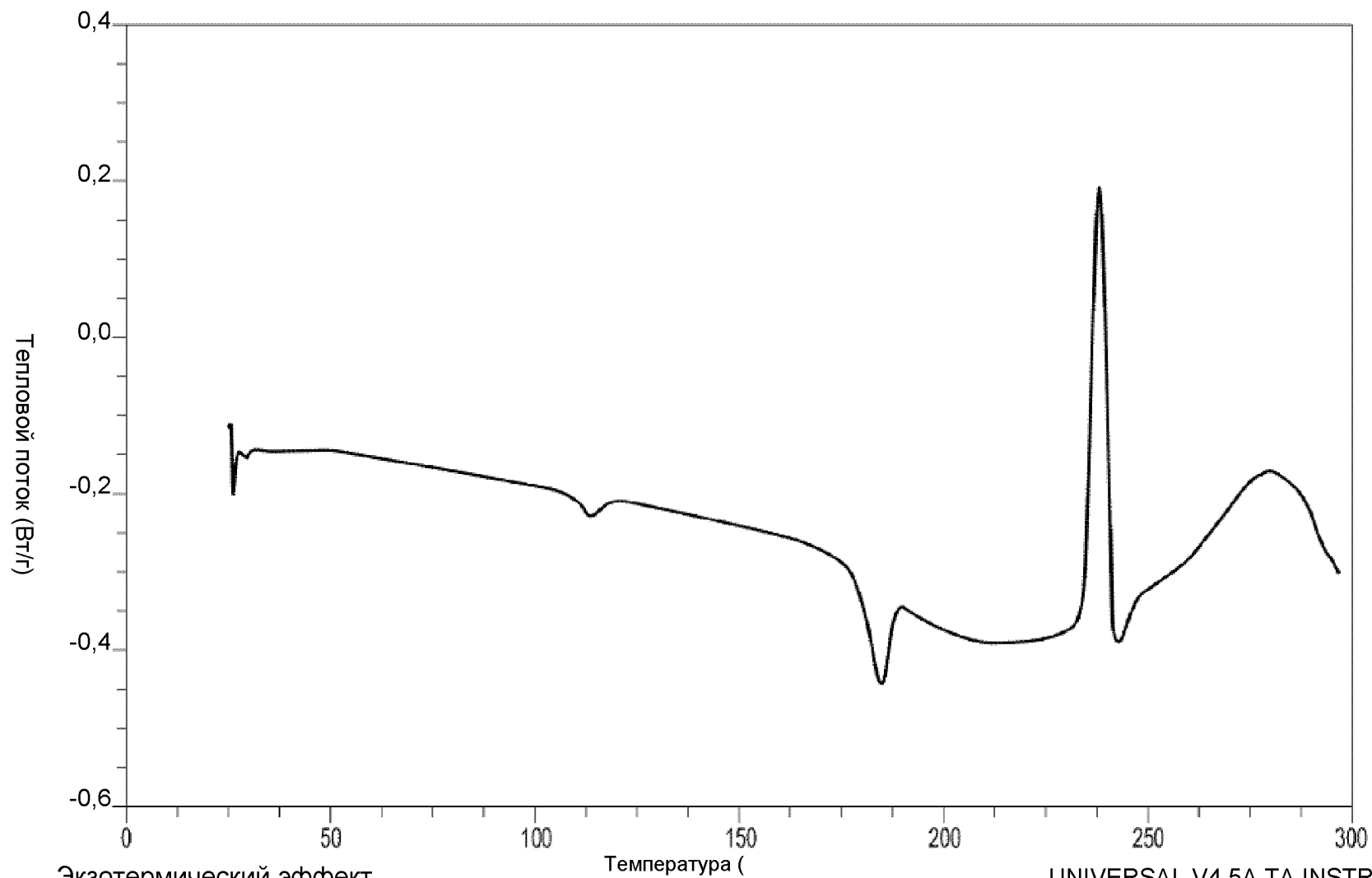
106/117

**ФИГ. 104**



**ФИГ. 105**

107/117



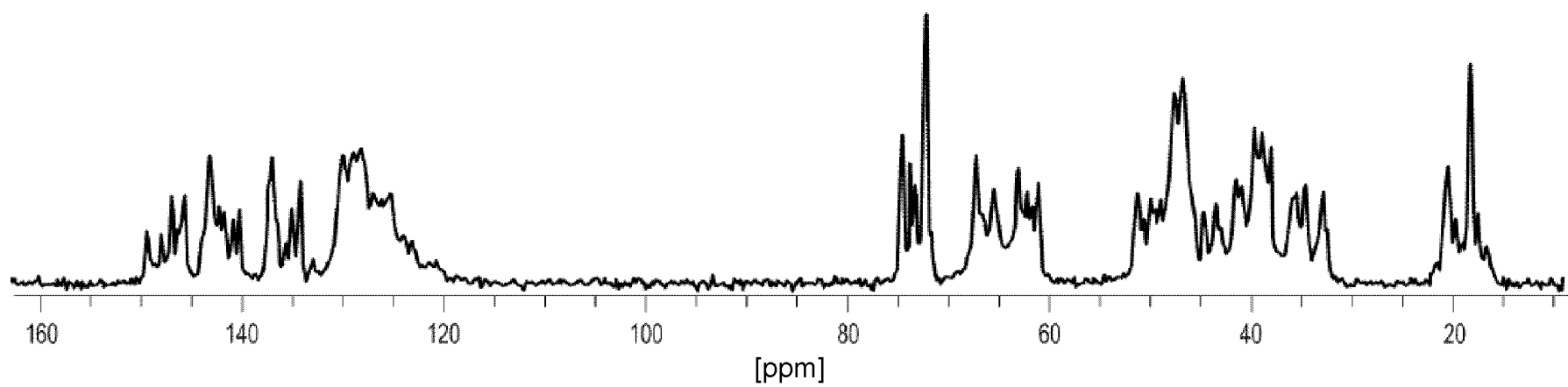
Экзотермический эффект  
направлен вверх

Температура (

**ФИГ. 106**

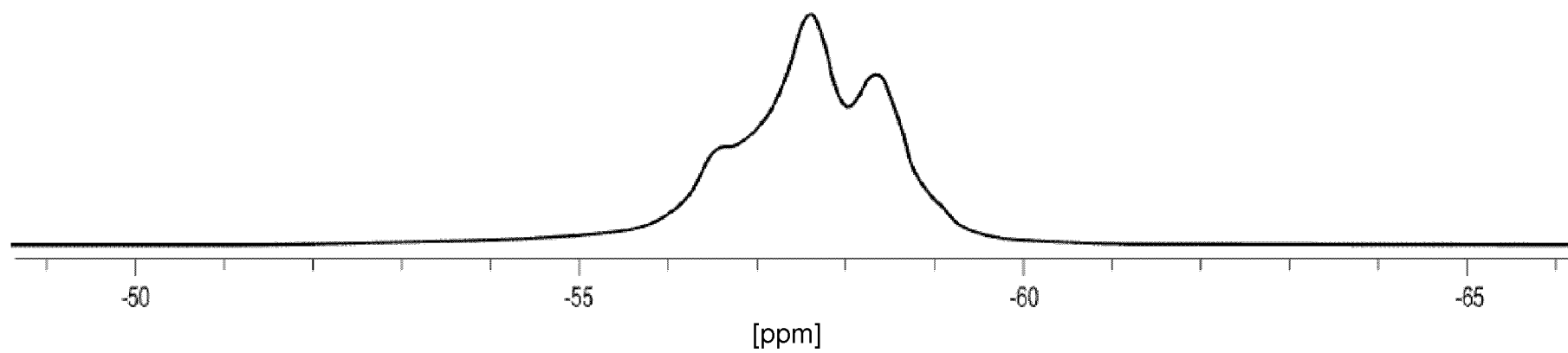
UNIVERSAL V4.5A TA INSTRUMENTS

108/117



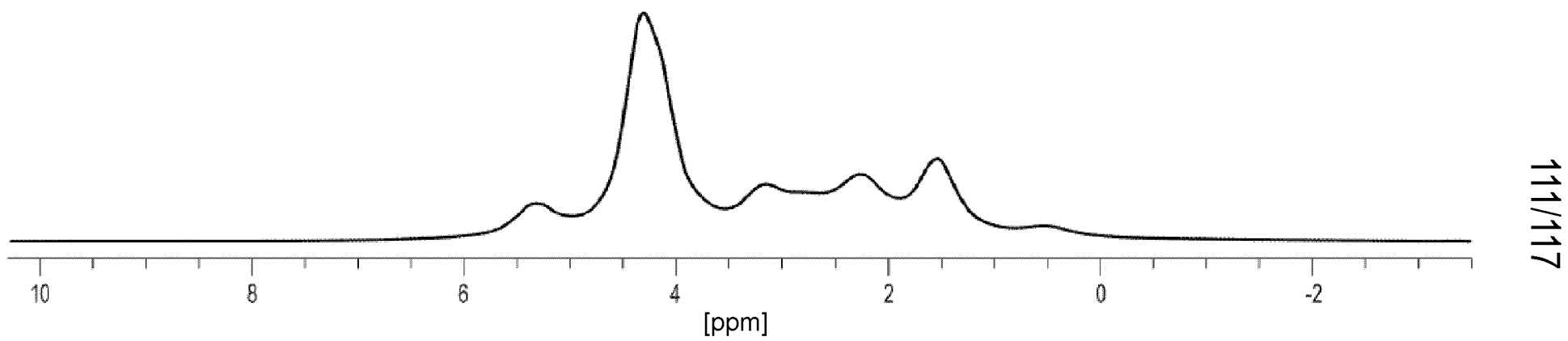
109/117

**ФИГ. 107**



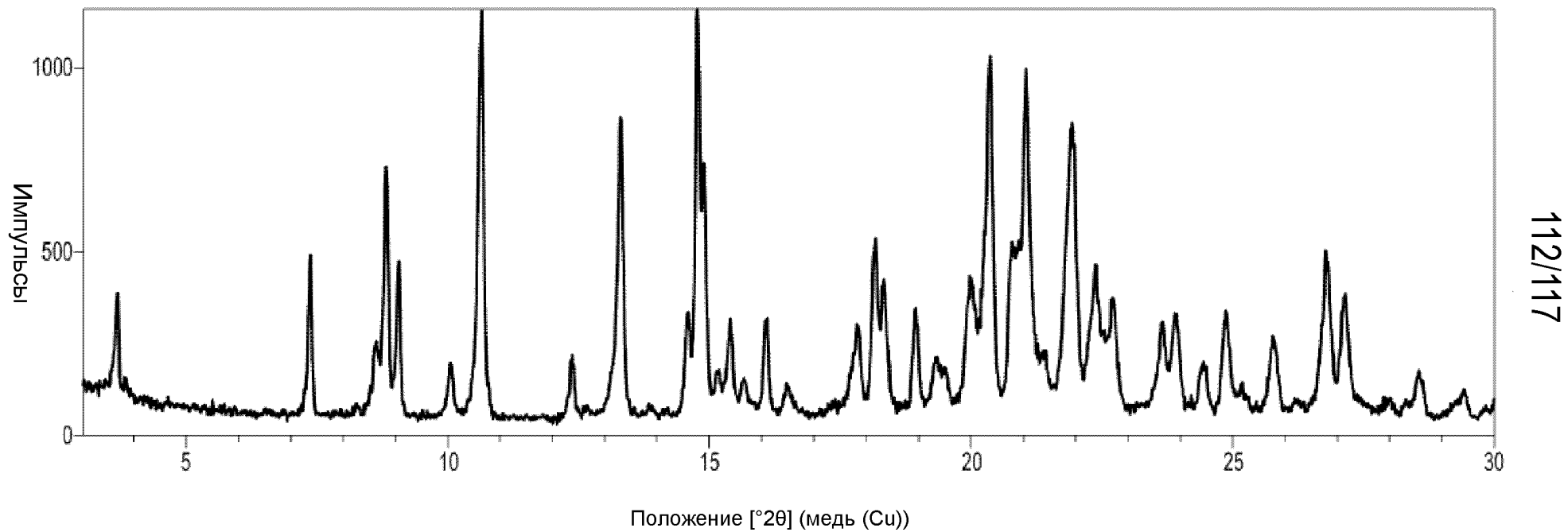
110/117

**ФИГ. 108**

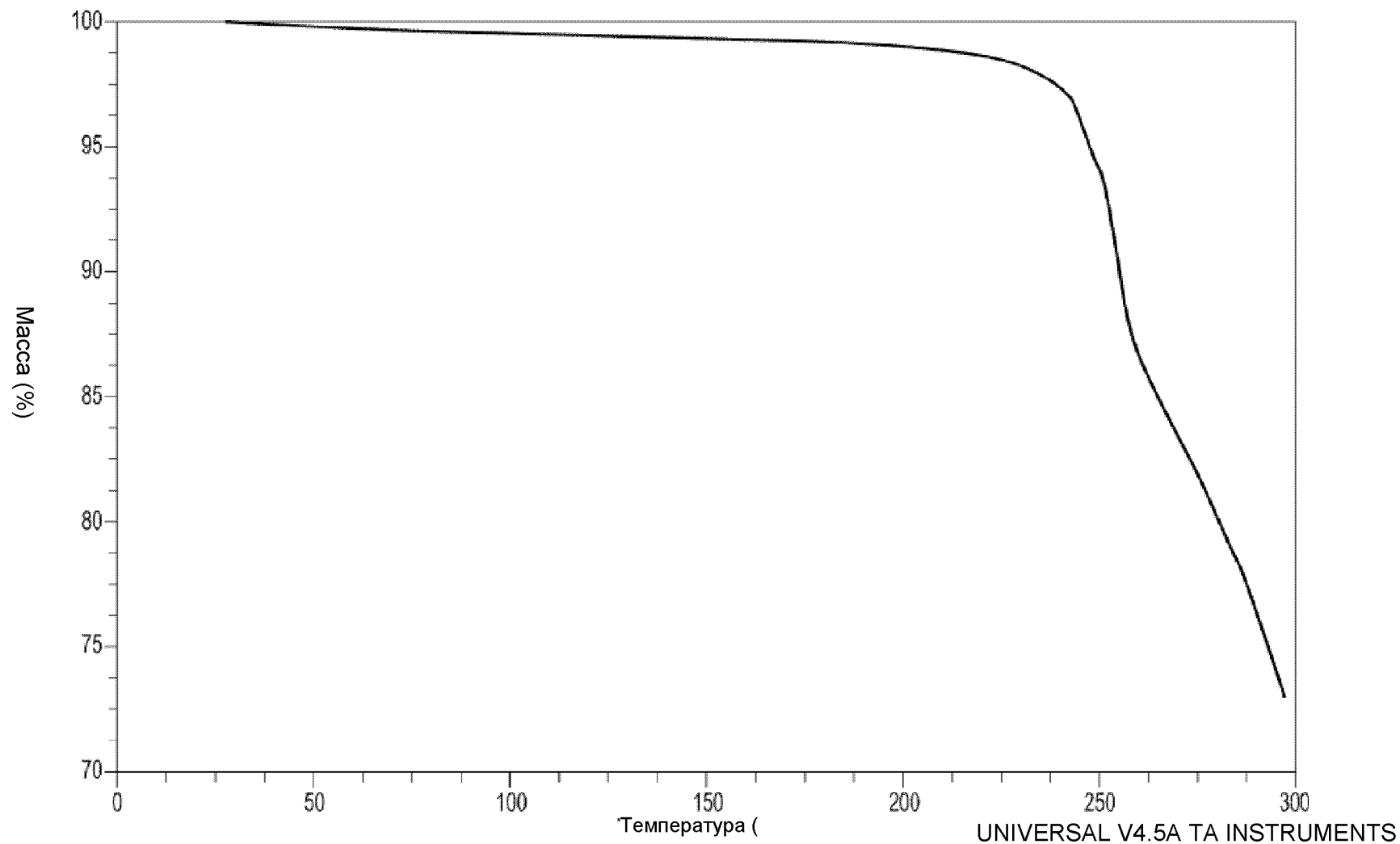


111/117

**ФИГ. 109**



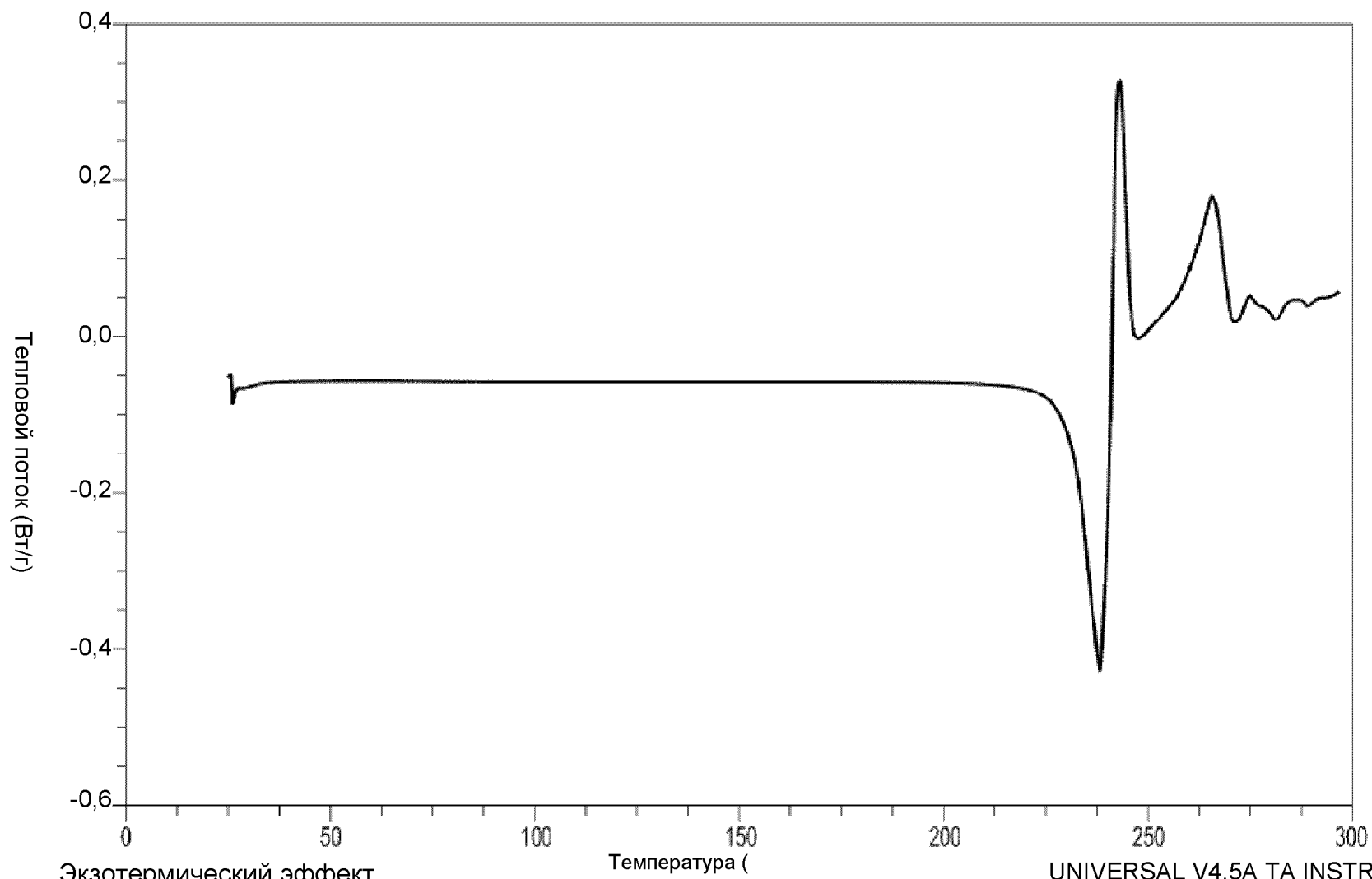
**ФИГ. 110**



113/117

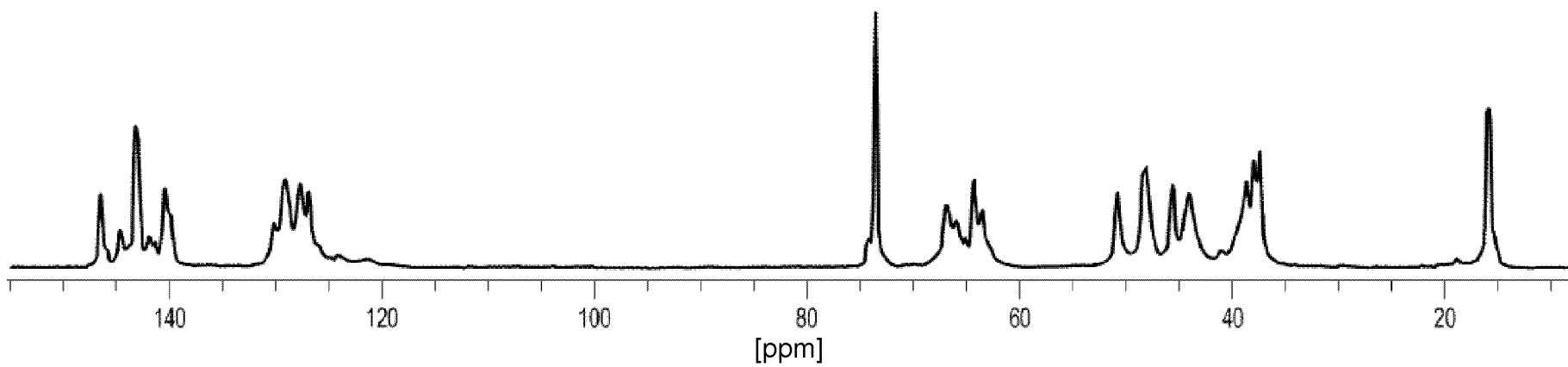
**ФИГ. 111**





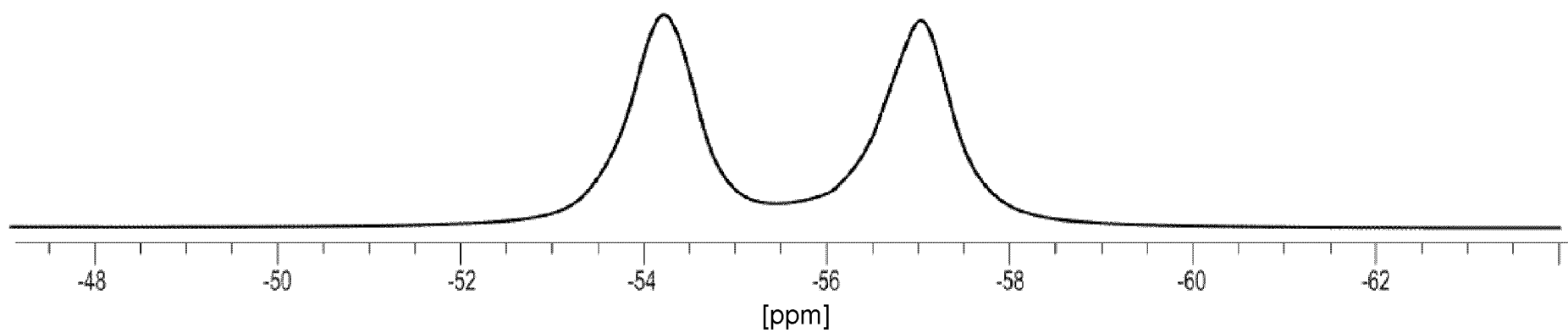
114/117

**ФИГ. 112**



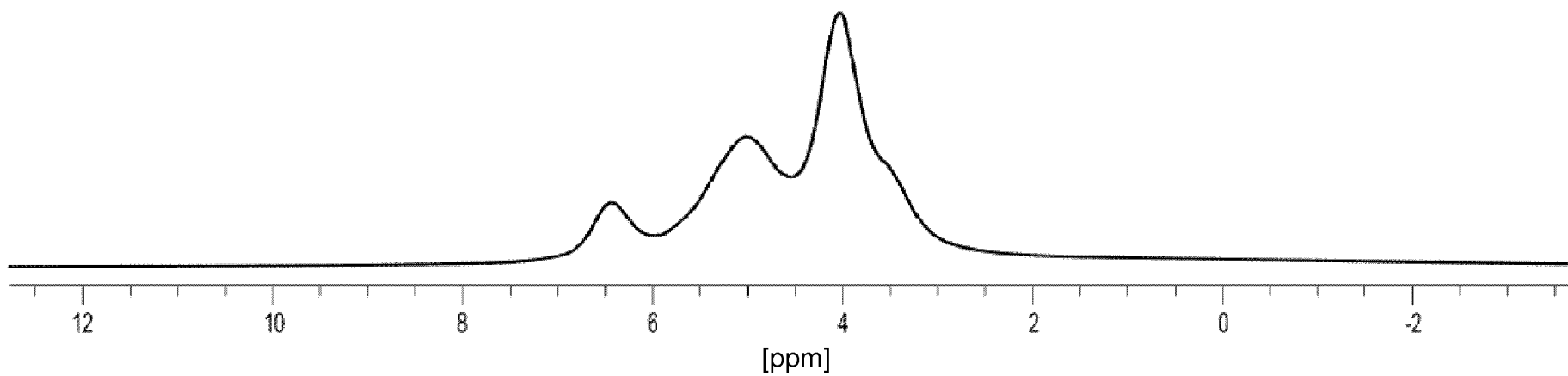
115/117

**ФИГ. 113**



116/117

**ФИГ. 114**



117/117

**ФИГ. 115**