

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490608 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.22

(22) Дата подачи заявки  
2022.08.30

(51) Int. Cl. C07D 307/81 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/343 (2006.01)  
A61K 31/443 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ БИАРИЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-  
БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ YAP/TAZ-TEAD

(31) PCT/CN2021/115963

(32) 2021.09.01

(33) CN

(86) PCT/IB2022/058131

(87) WO 2023/031799 2023.03.09

(71) Заявитель:  
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Лю Бо, Ли Жуньянь (CN), Мутц  
Михаэль (CH), Юань Лина, Чжоу  
Инцун (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к кристаллическим полиморфным формам биарильных ингибиторов белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида и их солей, а также к способам применения таких форм в лечении рака.

202490608  
A1

202490608

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580740EA/055

### **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ БИАРИЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК- БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ YAP/TAZ-TEAD**

#### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Настоящее изобретение в целом относится к кристаллическим полиморфным формам биарильных ингибиторов белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида и их солей, а также к способам применения таких форм в лечении рака.

#### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Рост здоровых тканей, а также восстановление и ремоделирование тканей требуют специфичного контроля и регулируемого баланса транскрипционной активности. Транскрипционный выход координируется через ряд ключевых сигнальных модулей, один из которых представляет собой путь Hippo. Генетические исследования с участием *Drosophila* и млекопитающих определили консервативную основную сигнальную каскаду, состоящую из киназ Mst1/2 и Lats1/2, которые подавляют транскрипционные коактиваторы YAP и TAZ (официальное название гена: WWTR1).

Активированный путь Hippo приводит к фосфорилированию и секвестированию/разложению YAP и TAZ в цитоплазме. При инактивации пути Hippo YAP и TAZ перемещаются в ядро и связываются с факторами транскрипции, а именно членами семейства TEAD (TEAD1-4). В свою очередь, комплексы YAP/TAZ-TEAD способствуют транскрипции нижестоящих генов, вовлеченных в клеточную пролиферацию, гибель и дифференциацию. Хотя YAP и TAZ также могут взаимодействовать с рядом других факторов, TEAD, как правило, считаются ключевыми медиаторами ростостимулирующего и онкогенного потенциала YAP и TAZ (путь, рассмотренный в Yu et al., 2015; Holden and Cunningham, 2018).

Соответственно, гиперактивация YAP и/или TAZ (и последующая гиперактивность транскрипционного комплекса YAP/TAZ-TEAD) обычно наблюдается при нескольких видах рака человека. Об этом свидетельствуют уровни и ядерная локализация YAP/TAZ, которые повышены во множестве опухолей, в том числе молочной железы, легкого (например, немелкоклеточный рак; NSCLC), яичника, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, предстательной железы, желудка, пищевода, печени и кости (саркома) (Steinhardt et al., 2008; Harvey et al., 2013; Moroishi et al., 2015; подробно рассмотрены в Zanconato et al., 2016 и ссылках в нем).

Хотя генетические изменения основных компонентов пути Hippo до сих пор выявлялись с ограниченной частотой в первичных образцах, наиболее выраженным злокачественным раком, связанным с инактивирующими мутациями в NF2 или Lats1/2 и связанной с ним гиперактивностью YAP/TEAD, является злокачественная мезотелиома

плевры (MPM) (рассмотрено в Sekido, 2018). Аналогичным образом ряд опухолей человека характеризуется амплификацией YAP в локусе 11q22.1 (например, гепатоцеллюлярные карциномы, медуллобластомы, плоскоклеточные карциномы пищевода), TAZ (WWTR1) в локусе 3q25.1 (например, рабдомиосаркомы, трижды негативный рак молочной железы) или слияниями генов с участием YAP или TAZ (эпителиоидные гемангиоэндотелиомы, эпендимальные опухоли) (рассмотрено в Yu et al., 2015 и ссылках в нем). Как и в случае с MPM, ожидается, что такие опухоли также будут зависеть от их повышенной активности YAP/TAZ-TEAD.

Ожидается, что нарушение PPI YAP/TAZ-TEAD как самого дистального эффекторного узла пути Hippo устранил онкогенный потенциал этого комплекса.

Примечательно, что опухолевые клетки с активированным YAP/TAZ-TEAD проявляют устойчивость к химиотерапевтическим лекарственным средствам, что, возможно, связано с YAP/TAZ, который обуславливает характеристики раковых клеток, подобных стволовым клеткам. Более того, активация YAP/TAZ-TEAD также обуславливает устойчивость к молекулярно нацеленным терапевтическим средствам, таким как ингибиторы BRAF, MEK или EGFR, о чем свидетельствуют результаты различных генетических и фармакологических скринингов (Karoor et al., 2014; Shao et al., 2014; Lin et al., 2015). Это, в свою очередь, указывает на то, что подавление активности YAP/TAZ-TEAD - либо параллельно, либо последовательно для других видов лечения рака - может оказывать благотворное терапевтическое воздействие посредством снижения роста опухолей, устойчивых к другим видам лечения.

Подавление активности YAP/TAZ-TEAD в результате нарушения PPI с помощью вышеуказанных полиморфных форм может также затруднить ускользание опухоли из-под иммунного надзора. Об этом, например, свидетельствуют опубликованные данные о том, что YAP способствует экспрессии хемокина CXCL5, что приводит к рекрутированию миелоидных клеток, подавляющих Т-клетки (Wang et al., 2016). Также было продемонстрировано, что YAP в Treg (регуляторных Т-клетках) поддерживает экспрессию FOXP3 посредством передачи сигналов активина и функции Treg. Соответственно, дефицит YAP приводит к обеспечению дисфункциональных Treg, которые более не способны подавлять противоопухолевый иммунитет. Следовательно, селективное подавление активности YAP/TEAD может способствовать укреплению противоопухолевого иммунитета посредством предотвращения функции Treg (Ni et al., 2018). Данные в современной литературе также позволяют предположить, что YAP способствует экспрессии PD-L1 и посредством данного механизма непосредственно опосредует уклонение от цитотоксических иммунных ответов с участием Т-клеток, например, в клетках меланомы, устойчивых к ингибиторам BRAF (Kim et al., 2018).

**См., например,**

Yu, F.-X., Zhao, B. and Guan, K.-L. (2015). Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer. *Cell*, 163, 811-828.

Holden, J.K. and Cunningham, C.N. (2018). Targeting the Hippo pathway and cancer

through the TEAD family of transcription factors. *Cancers (Basel)*, *10*, E81.

Steinhardt, A.A., Gayyed, M.F., Klein, A.P., Dong, J., Maitra, A., Pan, D., Montgomery, E.A., Anders, R.A. (2008). Expression of Yes-associated protein in common solid tumors. *Hum. Pathol.*, *39*, 1582-1589.

Harvey, K.F., Zhang, X., and Thomas, D.M. (2013). The Hippo pathway and human cancer. *Nat. Rev. Cancer*, *13*, 246-257.

Moroishi, T., Hansen, C.G., and Guan, K.-L. (2015). *Nat. Rev. Cancer*, *15*, 73-79.

Zanconato, F., Cordenonsi, M., and Piccolo, S. (2016). YAP/TAZ at the roots of cancer. *Cancer Cell*, *29*, 783-803.

Sekido, Y. (2018). *Cancers (Basel)*, *10*, E90.

Kapoor, A., Yao, W., Ying, H., Hua, S., Liewen, A., Wang, Q., Zhong, Y., Wu, C.J., Sadanandam, A., Hu, B. et al. (2014). Yap1 activation enables bypass of oncogenic Kras addiction in pancreatic cancer. *Cell*, *158*, 185-197.

Shao, D.D., Xue, W., Krall, E.B., Bhutkar, A., Piccioni, F., Wang, X., Schinzel, A.C., Sood, S., Rosenbluh, J., Kim, J.W., et al. (2014). KRAS and YAP1 converge to regulate EMT and tumor survival. *Cell*, *158*, 171-184.

Lin, L., Sabnis, A.J., Chan, E., Olivas, V., Cade, L., Pazarentzos, E., Asthana, S., Neel, D., Yan, J.J., Lu, X. et al. (2015). The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies. *Nat. Genet.*, *47*, 250-256.

Wang, G., Lu, X., Dey, P., Deng, P., Wu, C.C., Jiang, S., Fang, Z., Zhao, K., Konaparthi, R., Hua, S., et al. (2016). *Cancer Discov.*, *6*, 80-95.

Ni, X., Tao, J., Barbi, J., Chen, Q., Park B.V., Li, Z., Zhang, N., Lebid, A., Ramaswamy, A., Wei, P., et al. (2018). YAP is essential for Treg-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov.*, *8*, 1026-1043.

Kim, M.H., Kim, C.G., Kim, S.K., Shin, S.J., Choe, E.A., Park, S.H., Shin, E.C., and Kim, J. (2018). *Cancer Immunol Res.*, *6*, 255-266.

Твердая форма активного фармацевтического ингредиента (API) конкретного лекарственного средства зачастую является важным определяющим фактором в отношении простоты получения лекарственного средства, гигроскопичности, стабильности, растворимости, стабильности при хранении, простоты составления, скорости растворения в жидкостях желудочно-кишечного тракта и биологической доступности *in vivo*. Кристаллические формы возникают тогда, когда вещество одного и того же состава кристаллизуется в виде различных структурных решеток, что приводит к различным термодинамическим свойствам и показателям стабильности, характерным для конкретной кристаллической формы. Кристаллические формы также могут включать различные гидраты или сольваты одного и того же соединения. При принятии решения о том, какая форма является предпочтительной, сравнивают ряд свойств форм и выбирают предпочтительную форму, исходя из множества переменных физических свойств. Вполне возможно, что при некоторых обстоятельствах предпочтительной может быть одна форма, когда крайне важными считаются определенные аспекты, такие как простота получения,

стабильность и т. д. В других ситуациях может быть предпочтительной другая форма с точки зрения более высокой скорости растворения и/или лучшей биологической доступности.

Следовательно, такая способность химического вещества кристаллизоваться в более чем одной кристаллической форме может оказывать огромное влияние на срок хранения, растворимость, свойства состава и свойства при обработке лекарственного средства. Кроме того, действие лекарственного средства может зависеть от полиморфизма молекулы лекарственного средства. Разные полиморфы могут характеризоваться разными значениями скорости всасывания в организме, что приводит к более низкой или более высокой биологической активности, чем это необходимо. В экстремальных случаях нежелательный полиморф может даже проявлять токсичность. Появление при изготовлении неизвестной кристаллической формы может иметь значительные последствия.

Пока невозможно предсказать, будут ли конкретные соединения или соль соединения образовывать полиморфы, будут ли какие-либо такие полиморфы пригодными для коммерческого применения в терапевтической композиции, или какие полиморфы будут проявлять такие желательные свойства.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Полиморфные формы согласно настоящему изобретению предназначены и оптимизированы для связывания с TEAD и селективного нарушения их взаимодействия с YAP и TAZ, что предположительно приводит к получению лекарственных средств, применимых в лечении вышеуказанных видов рака. В частности, такие виды рака могут характеризоваться (но без ограничения) некоторыми описанными абберациями. В некоторых аспектах преимущества полиморфных форм согласно настоящему изобретению включают улучшенную стабильность, гигроскопичность и морфологию (что может улучшить свойства текучести).

В данной области техники существует потребность в новых полиморфных кристаллических формах 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида. Такие формы могут обладать требуемыми физико-химическими свойствами, которые особенно предпочтительны при разработке лекарственных препаратов, например, которые проявляют улучшенную стабильность, гигроскопичность и/или морфологию (для улучшения свойств текучести).

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения в данном документе представлена кристаллическая форма 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида (**соединение В**) или его фармацевтически приемлемые сольват и/или соль.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения в данном документе представлена кристаллическая форма 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-

пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида (**соединение А**) или его фармацевтически приемлемые сольват и/или соль.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по первому или второму аспекту настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения в данном документе представлена кристаллическая форма согласно первому или второму аспекту настоящего изобретения или фармацевтическая композиция согласно третьему аспекту настоящего изобретения для применения в качестве лекарственного препарата.

В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения в данном документе представлена комбинация, содержащая кристаллическую форму согласно первому или второму аспекту настоящего изобретения и одно или несколько терапевтически активных средств.

В соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения в данном документе представлена кристаллическая форма согласно первому или второму аспекту настоящего изобретения или фармацевтическая композиция согласно третьему аспекту настоящего изобретения для применения в лечении заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD; или для применения в лечении рака или опухоли, несущих (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ; (ii) одну или несколько мутаций с усечением или делеций NF2/LATS1/LATS2 или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ.

В соответствии с седьмым аспектом настоящего изобретения в данном документе представлен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, способ лечения рака или опухоли, несущих (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ; (ii) одну или несколько мутаций с усечением или делеций NF2/LATS1/LATS2 или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ; причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы в соответствии с настоящим изобретением (например, согласно первому или второму аспекту настоящего изобретения), фармацевтической композиции согласно третьему аспекту настоящего изобретения или комбинации согласно пятому аспекту настоящего изобретения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигуре 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма сукцинатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 2 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) сукцинатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-

метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^\circ\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=200,0^\circ\text{C}$  (плавление при разложении)

На фигуре 3 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) сукцинатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 30°C до 200°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=0,45%

На фигуре 4 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма L-малатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 5 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) L-малатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^\circ\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с

относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=195,4^{\circ}\text{C}$  (плавление при разложении)

На фигуре 6 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) L-малатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  в диапазоне значений температуры  $30\text{-}300^{\circ}\text{C}$ . Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от  $30^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ . Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании:  $\text{LoD}=0,81\%$

На фигуре 7 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма L-лактатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 8 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) L-лактатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла  $10^{\circ}\text{C}$  в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до  $300^{\circ}\text{C}$ . Значения температуры приведены в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=207,1^{\circ}\text{C}$  (плавление при разложении)

На фигуре 9 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) L-лактатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  в диапазоне значений температуры  $30\text{-}300^{\circ}\text{C}$ . Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от  $30^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ . Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия

(°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=0,91%

На фигуре 10 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма бензоатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 11 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) бензоатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно ±1°C, и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно ±5%.

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=166,8^{\circ}\text{C}$  (плавление при разложении)

На фигуре 12 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) бензоатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 30°C до 170°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=0,72%

На фигуре 13 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма глутаматной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 14 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) глутаматной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого

анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^\circ\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=26^\circ\text{C}$  (дегидратация) и  $T_{\text{начала}}=158,6^\circ\text{C}$  (плавление)

На фигуре 15 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) глутаматной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 30°C до 135°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=1,45%

На фигуре 16 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма малатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 17 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) малатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^\circ\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=204,0^\circ\text{C}$  (плавление при разложении)

На фигуре 18 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA)

малонатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 30°C до 200°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=0,60%

На фигуре 19 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма малонатной соли (тип I) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 20 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) малонатной соли (тип I) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли с применением прибора Discovery DSC от TA. 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^\circ\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=186,6^\circ\text{C}$  (плавление при разложении)

На фигуре 21 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) малонатной соли (тип I) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 30°C до 182°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=0,51%

На фигуре 22 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма малонатной

соли (тип II) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 23 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) малонатной соли (тип II) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли с применением прибора Discovery DSC от TA. 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно ±1°C, и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно ±5%.

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=122,2^{\circ}\text{C}$  (плавление и десольватация)

На фигуре 24 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) малонатной соли (тип II) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 30°C до 200°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Тип II. Потери при высушивании:  $\text{LoD}=26,7\%$

На фигуре 25 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма мезилатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 26 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) мезилатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На

графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^\circ\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=22^\circ\text{C}$  (дегидратация), и  $T_{\text{начала}}=267,9^\circ\text{C}$  (плавление)

На фигуре 27 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) мезилатной соли **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$  в диапазоне значений температуры  $30\text{-}300^\circ\text{C}$ . Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от  $30^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ . Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия ( $^\circ\text{C}$ ), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании:  $\text{LoD}=0,34\%$

На фигуре 28 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма свободной формы (сольвата с 2-метил-2-бутанолом) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид) при комнатной температуре.

На фигуре 29 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) свободной формы (сольвата с 2-метил-2-бутанолом) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла  $10^\circ\text{C}$  в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до  $300^\circ\text{C}$ . Значения температуры приведены в градусах Цельсия ( $^\circ\text{C}$ ), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^\circ\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=68^\circ\text{C}$  (плавление и десольватация)

На фигуре 30 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) свободной формы (сольвата с 2-метил-2-бутанолом) **соединения В** (2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-

метоксибензамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 30°C до 100°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=5,91%

На фигуре 31 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма «Модификации А» свободной формы **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид) при комнатной температуре.

На фигуре 32 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) «Модификации А» свободной формы **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно ±1°C, и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно ±5%.

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=117,5^{\circ}\text{C}$  (плавление)

На фигуре 33 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) «Модификации А» свободной формы **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 27°C до 110°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=0,38%

На фигуре 34 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма 4-

гидроксibenзоатной соли **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид) при комнатной температуре.

На фигуре 35 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) 4-гидроксibenзоатной соли **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до 300°C. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно ±1°C, и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно ±5%.

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=216,7^{\circ}\text{C}$  (плавление с разложением)

На фигуре 36 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) 4-гидроксibenзоатной соли **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом 10°C/мин в диапазоне значений температуры 30-300°C. Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от 27°C до 110°C. Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия (°C), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=0,46%

На фигуре 37 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма 3,4-дигидроксibenзоатной соли **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид) при комнатной температуре.

На фигуре 38 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) 3,4-дигидроксibenзоатной соли **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид). Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняли для каждой кристаллической формы с применением прибора Discovery DSC от TA. Для каждого анализа 1-3 мг образца помещали в алюминиевый тигель

T-zero, который закрывали крышкой с отверстием для иглы. Скорость нагревания составляла  $10^{\circ}\text{C}$  в минуту в диапазоне значений температуры от 0 до  $300^{\circ}\text{C}$ . Значения температуры приведены в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), и значения энтальпии приведены в Джоулях на грамм (Дж/г). На графиках эндотермические пики показаны направленными вниз. Эндотермический пик плавления (точку плавления) оценивали по экстраполированной температуре начала плавления. Точность измеренной температуры образца посредством данного способа составляет приблизительно  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ , и теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно  $\pm 5\%$ .

Эндотерма плавления:  $T_{\text{начала}}=29^{\circ}\text{C}$  (дегидратация)  $T_{\text{начала}}=216,5^{\circ}\text{C}$  (плавление с разложением)

На фигуре 39 представлена диаграмма термогравиметрического анализа (TGA) 3,4-дигидроксibenзоатной соли **соединения А** (4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид). Кривые TGA получали с применением прибора Discovery TGA от TA. Для каждого анализа 2-10 мг образца помещали в алюминиевый тигель и закрывали крышкой с отверстием для иглы. Измерения для кривой TGA проводили при скорости нагрева с шагом  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  в диапазоне значений температуры 30- $300^{\circ}\text{C}$ . Рассчитывали LoD (потеря веса при высушивании) при температуре от  $26^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ . Строили график зависимости потери веса от измеренной температуры образца. Значения температуры приведены в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), а потеря веса - в %.

Потери при высушивании: LoD=1,63%

Следует понимать, что на спектрах порошковой рентгеновской дифракции или на порошковых рентгеновских дифрактограммах присутствует естественная изменчивость в отношении значений, измеренных в градусах  $2\theta$  ( $^{\circ}2\theta$ ), в результате, например, погрешности прибора (включая различия между приборами). В связи с этим следует понимать, что в измерениях пиков XRPD присутствует изменчивость  $2\theta$ , составляющая до  $\pm 0,2^{\circ}$ , и, тем не менее, такие значения пиков также будут считаться характерными для конкретной твердой формы кристаллических веществ, описанных в данном документе. Также следует понимать, что другие измеренные значения из экспериментов XRPD и экспериментов DSC/TGA, такие как относительная интенсивность и содержание воды, могут изменяться в результате, например, условий получения образца, и/или хранения, и/или окружающей среды, и измеренные значения также будут считаться характерными для конкретной твердой формы кристаллических веществ, описанных в данном документе.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В данной области техники существует потребность в новых полиморфных кристаллических формах 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида. Такие формы могут обладать

требуемыми физико-химическими свойствами, которые особенно предпочтительны при разработке лекарственных препаратов, например, которые проявляют улучшенную стабильность, гигроскопичность и/или морфологию (для улучшения свойств текучести).

Следовательно, в настоящем изобретении представлены следующие пронумерованные варианты осуществления.

Вариант осуществления 1. Кристаллическая форма 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида (**соединение В**) или ее фармацевтически приемлемые сольват и/или соль.

Вариант осуществления 2. Кристаллическая форма 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида (**соединение А**) или ее фармацевтически приемлемые сольват и/или соль.

Вариант осуществления 3. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в форме сукцинатной соли.

Вариант осуществления 4. Кристаллическая форма по варианту осуществления 3, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
11,93° ±0,2°
13,26° ±0,2°
13,77° ±0,2°
15,12° ±0,2°
16,99° ±0,2°
17,39° ±0,2°
19,92° ±0,2°
20,73° ±0,2°
21,06° ±0,2°
23,45° ±0,2°
24,11° ±0,2°
26,37° ±0,2°
26,66° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 13,26°±0,2°, 16,99°±0,2°, 19,92°±0,2° и 26,66°±0,2°.

Вариант осуществления 5. Кристаллическая форма по варианту осуществления 3 или по варианту осуществления 4, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 1, при приблизительно комнатной температуре, где используемое

излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

Вариант осуществления 6. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 3-5, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 2.

Вариант осуществления 6a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 3-5, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно 200,0°C при нагревании от 0 до 300°C с шагом 10°C в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 7. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 3-6a, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 3.

Вариант осуществления 7a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 3-6a, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно 0,45% при нагревании от 30°C до 200°C при скорости нагрева с шагом 10°C/мин, как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 7b. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 3-7a, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 8. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в форме малатной соли.

Вариант осуществления 9. Кристаллическая форма по варианту осуществления 8, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, 13 или более, например, всех 14 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
12,28° ±0,2°
13,13° ±0,2°
13,86° ±0,2°
15,04° ±0,2°
15,88° ±0,2°
16,91° ±0,2°
17,52° ±0,2°
19,63° ±0,2°
20,49° ±0,2°
21,24° ±0,2°
23,52° ±0,2°
26,26° ±0,2°
26,61° ±0,2°
27,76° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое

излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $13,86^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,91^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,63^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $23,52^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Вариант осуществления 10. Кристаллическая форма по варианту осуществления 8 или по варианту осуществления 9, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 4, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

Вариант осуществления 11. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 8-10, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 5.

Вариант осуществления 11a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 8-10, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно  $195,4^\circ\text{C}$  при нагревании от  $0$  до  $300^\circ\text{C}$  с шагом  $10^\circ\text{C}$  в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 12. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 8-11a, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 6.

Вариант осуществления 12a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 8-11a, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно  $0,81\%$  при нагревании от  $30^\circ\text{C}$  до  $200^\circ\text{C}$  при скорости нагрева с шагом  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ , как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 12b. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 8-12a, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 13. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в форме лактатной соли.

Вариант осуществления 14. Кристаллическая форма по варианту осуществления 13, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$10,50^\circ \pm 0,2^\circ$
$13,37^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,62^\circ \pm 0,2^\circ$
$16,13^\circ \pm 0,2^\circ$
$16,62^\circ \pm 0,2^\circ$
$18,07^\circ \pm 0,2^\circ$
$21,25^\circ \pm 0,2^\circ$

22,41° ±0,2°
22,63° ±0,2°
22,76° ±0,2°
23,79° ±0,2°
26,84° ±0,2°
30,91° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 10,50°±0,2°, 13,37°±0,2°, 18,07°±0,2° и 22,41°±0,2°.

Вариант осуществления 15. Кристаллическая форма по варианту осуществления 13 или по варианту осуществления 14, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 7, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

Вариант осуществления 16. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 13-15, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 8.

Вариант осуществления 16а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 13-15, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно 207,1°C при нагревании от 0 до 300°C с шагом 10°C в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 17. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 13-16а, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 9.

Вариант осуществления 17а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 13-16а, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно 0,91% при нагревании от 30°C до 200°C при скорости нагрева с шагом 10°C/мин, как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 17б. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 13-17а, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 18. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в форме бензоатной соли.

Вариант осуществления 19. Кристаллическая форма по варианту осуществления 18, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
--------------------

5,47° ±0,2°
8,71° ±0,2°
10,30° ±0,2°
10,92° ±0,2°
12,01° ±0,2°
12,24° ±0,2°
13,79° ±0,2°
14,51° ±0,2°
20,50° ±0,2°
21,87° ±0,2°
23,23° ±0,2°
29,19° ±0,2°
31,06° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 5,47°±0,2°, 10,92°±0,2°, 12,24°±0,2° и 21,87°±0,2°.

Вариант осуществления 20. Кристаллическая форма по варианту осуществления 18 или по варианту осуществления 19, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 10, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

Вариант осуществления 21. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 18-20, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 11.

Вариант осуществления 21a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 18-20, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно 166,8°C при нагревании от 0 до 300°C с шагом 10°C в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 22. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 18-21a, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 12.

Вариант осуществления 22a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 18-21a, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно 0,72% при нагревании от 30°C до 170°C при скорости нагрева с шагом 10°C/мин, как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 22b. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 18-22a, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 23. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в форме глутаматной соли.

Вариант осуществления 24. Кристаллическая форма по варианту осуществления 23,

характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, всех 11 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$13,33^\circ \pm 0,2^\circ$
$13,77^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,96^\circ \pm 0,2^\circ$
$18,02^\circ \pm 0,2^\circ$
$18,40^\circ \pm 0,2^\circ$
$20,02^\circ \pm 0,2^\circ$
$21,15^\circ \pm 0,2^\circ$
$23,69^\circ \pm 0,2^\circ$
$24,02^\circ \pm 0,2^\circ$
$24,79^\circ \pm 0,2^\circ$
$26,77^\circ \pm 0,2^\circ$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $13,33^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,96^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,02^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,77^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Вариант осуществления 25. Кристаллическая форма по варианту осуществления 23 или по варианту осуществления 24, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 13, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

Вариант осуществления 26. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 23-25, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 14.

Вариант осуществления 26а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 23-25, характеризующаяся эндотермами плавления со значениями  $T_{\text{начала}}$  приблизительно  $26,0^\circ\text{C}$  и приблизительно  $158,6^\circ\text{C}$  при нагревании от  $0$  до  $300^\circ\text{C}$  с шагом  $10^\circ\text{C}$  в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 27. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 23-26а, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 15.

Вариант осуществления 27а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 23-26а, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно  $1,45\%$  при нагревании от  $30^\circ\text{C}$  до  $135^\circ\text{C}$  при скорости нагрева с шагом  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ , как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 27б. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 23-27а, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 28. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в форме малеатной соли.

Вариант осуществления 29. Кристаллическая форма по варианту осуществления 28, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, всех 12 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$12,80^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,22^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,57^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,35^\circ \pm 0,2^\circ$
$16,11^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,71^\circ \pm 0,2^\circ$
$21,38^\circ \pm 0,2^\circ$
$22,92^\circ \pm 0,2^\circ$
$23,88^\circ \pm 0,2^\circ$
$24,39^\circ \pm 0,2^\circ$
$25,51^\circ \pm 0,2^\circ$
$28,61^\circ \pm 0,2^\circ$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $12,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,57^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,11^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $17,71^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Вариант осуществления 30. Кристаллическая форма по варианту осуществления 28 или по варианту осуществления 29, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 16, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

Вариант осуществления 31. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 28-30, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 17.

Вариант осуществления 31a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 28-30, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно  $204,0^\circ\text{C}$  при нагревании от 0 до  $300^\circ\text{C}$  с шагом  $10^\circ\text{C}$  в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 32. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 28-31a, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 18.

Вариант осуществления 32a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 28-31a, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно

0,60% при нагревании от 30°C до 200°C при скорости нагрева с шагом 10°C/мин, как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 32b. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 28-32a, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 33. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в форме малонатной соли.

Вариант осуществления 34. Кристаллическая форма по варианту осуществления 33, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
9,68° ±0,2°
13,90° ±0,2°
14,31° ±0,2°
15,20° ±0,2°
17,28° ±0,2°
18,29° ±0,2°
21,20° ±0,2°
21,94° ±0,2°
22,23° ±0,2°
23,63° ±0,2°
24,07° ±0,2°
28,07° ±0,2°
29,17° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 9,68°±0,2°, 13,90°±0,2°, 21,20°±0,2° и 21,94°±0,2°.

Вариант осуществления 35. Кристаллическая форма по варианту осуществления 33 или по варианту осуществления 34, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 19, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

Вариант осуществления 36. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 33-35, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 20.

Вариант осуществления 36a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 33-35, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно 186,6°C при нагревании от 0 до 300°C с шагом 10°C в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от

ТА.

Вариант осуществления 37. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 33-36а, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 21.

Вариант осуществления 37а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 33-36а, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно 0,51% при нагревании от 30°C до 182°C при скорости нагрева с шагом 10°C/мин, как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 37б. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 34-37а, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 38. Кристаллическая форма по варианту осуществления 33, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
12,25° ±0,2°
14,01° ±0,2°
17,23° ±0,2°
17,59° ±0,2°
17,91° ±0,2°
19,28° ±0,2°
20,55° ±0,2°
22,53° ±0,2°
22,89° ±0,2°
23,42° ±0,2°
24,08° ±0,2°
24,59° ±0,2°
27,45° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 12,25°±0,2°, 17,91°±0,2°, 19,28°±0,2° и 24,08°±0,2°.

Вариант осуществления 39. Кристаллическая форма по варианту осуществления 33 или по варианту осуществления 38, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 22, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

Вариант осуществления 40. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 33, 38 и 39, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной

фиг. 23.

Вариант осуществления 40а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 33, 38 и 39, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно  $122,2^{\circ}\text{C}$  при нагревании от 0 до  $300^{\circ}\text{C}$  с шагом  $10^{\circ}\text{C}$  в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 41. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 33 и 38-40а, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 24.

Вариант осуществления 41а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 33 и 38-40а, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно 26,7% при нагревании от  $30^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$  при скорости нагрева с шагом  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ , как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 41b. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 38-41а, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 42. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в форме мезилатной соли.

Вариант осуществления 43. Кристаллическая форма по варианту осуществления 42, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$12,99^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$13,76^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$15,78^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$16,46^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$16,91^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$17,42^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$18,18^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$18,99^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$20,40^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$21,13^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$22,42^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$23,32^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$23,57^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $13,76^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $15,78^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,46^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  и  $18,18^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

Вариант осуществления 44. Кристаллическая форма по варианту осуществления 42

или по варианту осуществления 43, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 25, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

Вариант осуществления 45. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 42-44, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 26.

Вариант осуществления 45а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 42-44, характеризующаяся эндотермами плавления со значениями  $T_{\text{начала}}$  приблизительно  $22^{\circ}\text{C}$  и приблизительно  $267,9^{\circ}\text{C}$  при нагревании от  $0$  до  $300^{\circ}\text{C}$  с шагом  $10^{\circ}\text{C}$  в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 46. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 42-45а, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 27.

Вариант осуществления 46а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 42-45а, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно  $0,34\%$  при нагревании от  $30^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$  при скорости нагрева с шагом  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ , как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 46б. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 42-46а, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 47. Кристаллическая форма по варианту осуществления 1, где **соединение В** находится в свободной форме.

Вариант осуществления 48. Кристаллическая форма по варианту осуществления 47, где **соединение В** находится в форме сольвата свободной формы **соединения В** с 2-метил-2-бутанолом.

Вариант осуществления 49. Кристаллическая форма по варианту осуществления 47 или по варианту осуществления 48, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$5,58^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$7,44^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$9,66^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$10,85^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$11,31^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$13,79^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$14,76^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$15,56^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$

17,76° ±0,2°
19,44° ±0,2°
22,42° ±0,2°
25,71° ±0,2°
26,18° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 5,58°±0,2°, 9,66°±0,2°, 15,56°±0,2° и 19,44°±0,2°.

Вариант осуществления 50. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 47-49, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 28, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

Вариант осуществления 51. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 47-50, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 29.

Вариант осуществления 51a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 47-50, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно 68°C при нагревании от 0 до 300°C с шагом 10°C в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 52. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 47-51a, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 30.

Вариант осуществления 52a. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 47-51a, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно 5,91% при нагревании от 30°C до 100°C при скорости нагрева с шагом 10°C/мин, как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 52b. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 47-52a, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 53. Кристаллическая форма по варианту осуществления 2, где **соединение А** представляет собой свободную форму **соединения А** или его сольват.

Вариант осуществления 54. Кристаллическая форма по варианту осуществления 53, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более значений  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, все десять значений  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол
7,00 ° ±0,2°
9,21 ° ±0,2°

10,98 ° ±0,2°
16,06 ° ±0,2°
17,24 ° ±0,2°
17,82 ° ±0,2°
19,25 ° ±0,2°
21,80 ° ±0,2°
22,84 ° ±0,2°
24,69 ° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 7,00°±0,2°, 9,21°±0,2°, 10,98°±0,2° и 21,80°±0,2°.

Вариант осуществления 55. Кристаллическая форма по варианту осуществления 53 или по варианту осуществления 54, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 31, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

Вариант осуществления 56. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 53-55, где **соединение А** представляет собой сольват свободной формы **соединения А**.

Вариант осуществления 57. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 53-56, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 32.

Вариант осуществления 57а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 53-56, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно 117,5°C при нагревании от 0 до 300°C с шагом 10°C в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 58. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 53-57а, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 33.

Вариант осуществления 58а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 53-57а, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно 0,38% при нагревании от 27°C до 110°C при скорости нагрева с шагом 10°C/мин, как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 58b. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 53-58а, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 59. Кристаллическая форма по варианту осуществления 2, где **соединение А** находится в форме 4-гидроксibenзоатной соли.

Вариант осуществления 60. Кристаллическая форма по варианту осуществления 59, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре

или более значений  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, все 11 значений  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол
$9,28^\circ \pm 0,2^\circ$
$10,98^\circ \pm 0,2^\circ$
$11,78^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,00^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,71^\circ \pm 0,2^\circ$
$16,79^\circ \pm 0,2^\circ$
$18,57^\circ \pm 0,2^\circ$
$20,00^\circ \pm 0,2^\circ$
$22,02^\circ \pm 0,2^\circ$
$24,09^\circ \pm 0,2^\circ$
$24,98^\circ \pm 0,2^\circ$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $10,98^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,79^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $20,00^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Вариант осуществления 61. Кристаллическая форма по варианту осуществления 59 или по варианту осуществления 60, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 34, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

Вариант осуществления 62. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 35.

Вариант осуществления 62а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся эндотермой плавления с  $T_{\text{начала}}$  приблизительно  $216,7^\circ\text{C}$  при нагревании от  $0$  до  $300^\circ\text{C}$  с шагом  $10^\circ\text{C}$  в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 63. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 59-62а, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 36.

Вариант осуществления 63а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 59-62а, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно  $0,46\%$  при нагревании от  $27^\circ\text{C}$  до  $110^\circ\text{C}$  при скорости нагрева с шагом  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ , как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 63б. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 59-63а, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 64. Кристаллическая форма по варианту осуществления 2,

где **соединение А** находится в форме 3,4-дигидроксibenзоатной соли.

Вариант осуществления 65. Кристаллическая форма по варианту осуществления 64, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более значений  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, все 10 значений  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол
10,48 ° ±0,2°
11,75 ° ±0,2°
14,62 ° ±0,2°
14,79 ° ±0,2°
15,16 ° ±0,2°
16,27 ° ±0,2°
19,04 ° ±0,2°
19,70 ° ±0,2°
23,41 ° ±0,2°
24,18 ° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $10,48^\circ \pm 0,2^\circ$ , приблизительно  $11,75^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,27^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $19,70^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Вариант осуществления 66. Кристаллическая форма по варианту осуществления 64 или по варианту осуществления 65, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 37, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

Вариант осуществления 67. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 64-66, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 38.

Вариант осуществления 67а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 64-66, характеризующаяся эндотермами плавления со значениями  $T_{\text{начала}}$  приблизительно  $29^\circ\text{C}$  и приблизительно  $216,5^\circ\text{C}$  при нагревании от 0 до  $300^\circ\text{C}$  с шагом  $10^\circ\text{C}$  в минуту, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с применением прибора Discovery DSC от TA.

Вариант осуществления 68. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 64-67а, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 39.

Вариант осуществления 68а. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 64-67а, характеризующаяся потерями при высушивании приблизительно 1,63% при нагревании от  $26^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$  при скорости нагрева с шагом  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ , как измерено с помощью термогравиметрического анализа с применением прибора Discovery TGA от TA.

Вариант осуществления 68b. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 64-68a, где кристаллическая форма является по сути фазово-чистой.

Вариант осуществления 69. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из предыдущих вариантов осуществления и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 70. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 1-68a или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 69 для применения в качестве лекарственного препарата.

Вариант осуществления 71. Комбинация, содержащая кристаллическую форму по любому из вариантов осуществления 1-68a и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 72. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 1-68a или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 69 для применения при лечении заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD; или для применения при лечении рака или опухоли, несущих (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ; (ii) одну или несколько мутаций с усечением или делеций NF2/LATS1/LATS2 или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ.

Вариант осуществления 73. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, или способ лечения рака или опухоли, несущих (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ; (ii) одну или несколько мутаций с усечением или делеций NF2/LATS1/LATS2 или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ; причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из вариантов осуществления 1-68a, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 69, или комбинации по варианту осуществления 71.

Вариант осуществления 74. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 1-68a или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 69 для применения в лечении рака, предпочтительно, где рак выбран из рака или опухоли, которые выбраны из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры, перитонеальную мезотелиому, перикардальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки), карциномы (включая плоскоклеточный рак шейки матки, рак эндометрия, плоскоклеточный рак пищевода, аденокарциному пищевода, уротелиальный рак мочевого пузыря и плоскоклеточный рак кожи), поромы (доброкачественной поромы), порокарциномы (включая злокачественную порокарциному), супратенториальной эпендимомы (включая супратенториальную эпендиму у детей), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (ЕНЕ), эпендимальной опухоли, солидной опухоли, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака (включая

колоректальную карциному), меланомы, рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени (включая гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гепатобластому), нейробластомы, шванномы, рака почки, саркомы (включая рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), остеосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы (UPS), саркому Капоши, саркому мягких тканей и редкую саркому мягких тканей), рака кости, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, менингиомы и рака головы и шеи (включая плоскоклеточный рак головы и шеи).

Вариант осуществления 75. Способ по варианту осуществления 73, где рак, опухоль, заболевание или состояние выбраны из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры, перитонеальную мезотелиому, перикардальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки), карциномы (включая плоскоклеточный рак шейки матки, рак эндометрия, плоскоклеточный рак пищевода, аденокарциному пищевода, уротелиальный рак мочевого пузыря и плоскоклеточный рак кожи), поромы (доброкачественной поромы), порокарциномы (включая злокачественную порокарциному), супратенториальной эпендимомы (включая супратенториальную эпендиму у детей), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (ЕНЕ), эпендимальной опухоли, солидной опухоли, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака (включая колоректальную карциному), меланомы, рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени (включая гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гепатобластому), нейробластомы, шванномы, рака почки, саркомы (включая рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), остеосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы (UPS), саркому Капоши, саркому мягких тканей и редкую саркому мягких тканей), рака кости, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, менингиомы и рака головы и шеи (включая плоскоклеточный рак головы и шеи).

Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 73, где заболевание или состояние выбрано из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры, перитонеальную мезотелиому, перикардальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки) и солидных опухолей с мутациями NF2/LATS1/LATS2.

Вариант осуществления 77. Соединение В в форме сукцинатной соли.

Вариант осуществления 78. Соединение В в форме малатной соли.

Вариант осуществления 79. Соединение В в форме лактатной соли.

Вариант осуществления 80. Соединение В в форме бензоатной соли.

Вариант осуществления 81. Соединение В в форме глутаматной соли.

Вариант осуществления 82. Соединение В в форме малеатной соли.

Вариант осуществления 83. Соединение В в форме малонатной соли.

Вариант осуществления 84. Соединение В в форме мезилатной соли.

Вариант осуществления 85. Соединение В в форме свободной формы соединения В, например, сольват свободной формы соединения В с 2-метил-2-бутанолом.

Вариант осуществления 86. Соединение А в форме свободной формы соединения А.

Вариант осуществления 87. Соединение А в форме 4-гидроксibenзоатной соли.

Вариант осуществления 88. Соединение А в форме 3,4-дигидроксibenзоатной соли.

### **Определения**

Используемый в данном документе термин "полиморф", или "кристаллическая(-ие) модификация(-ии)", или "кристаллическая форма" означает кристаллические формы, характеризующиеся одинаковым химическим составом, но различными расположениями в пространстве молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл.

Используемый в данном документе термин "сольват" относится к кристаллической форме молекулы, атома и/или ионов, которая дополнительно содержит молекулы растворителя или растворителей, включенных в структуру кристаллической решетки. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном расположении и/или в неупорядоченном расположении. Сольват может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество молекул растворителя. Например, сольват с нестехиометрическим количеством молекул растворителя может быть результатом частичной потери растворителя из сольвата. Сольваты могут находиться в виде димеров или олигомеров, содержащих более одной молекулы или соединения АВС в структуре кристаллической решетки. Растворителем может быть вода, в этом случае растворитель может называться гидратом.

Используемый в данном документе термин "свободная форма" данного соединения относится к форме твердого состояния, где единственным присутствующим компонентом, который является твердым при условиях окружающей среды (например, 20°C, 1 атм) является данное соединение. Таким образом, используемый в данном документе термин "свободная форма" охватывает как несольватированные/негидратированные формы, так и сольватированные/гидратированные формы, но исключает соли и сокристаллы, если коформер является твердым в условиях окружающей среды.

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп. Когда и основная группа, и кислотная группа присутствуют в одной и той же молекуле, соединения по настоящему изобретению могут

также образовывать внутренние соли, например, цвиттер-ионные молекулы.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с помощью натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

Используемый в данном документе термин "аморфный" означает твердую форму молекулы, атома и/или ионов, которая не является кристаллической. Аморфное твердое вещество не демонстрирует определенную дифракционную рентгенограмму.

Используемый в данном документе термин "по сути чистая фаза" в отношении конкретной полиморфной формы означает, что полиморфная форма включает менее 10%, предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 3%, наиболее предпочтительно менее 1% по весу любых других фаз (полиморфов) того же соединения.

Термин "по сути такой же" в отношении положений пиков рентгеновской дифракции означает, что принимаются во внимание типичная изменчивость положения и интенсивности пика. Например, специалист в данной области техники поймет, что положения пиков ( $2\theta$ ) будут демонстрировать некоторую изменчивость между устройствами, как правило, достигающую  $0,2^\circ$ . Кроме того, специалист в данной области поймет, что значения относительной интенсивности пика будут демонстрировать изменчивость между устройствами, а также изменчивость, обусловленную степенью кристалличности, преимущественной ориентацией, поверхностью полученного образца и другими факторами, известными специалистам в данной области, и должны

рассматриваться исключительно как качественные показатели. Специалист в области рентгеновской порошковой дифракции может легко определить, происходит ли данный образец из того же полиморфа, что и эталонный образец.

Используемые в данном документе термины "приблизительно" и "по сути" указывают, в отношении таких характеристик, как эндотермы, эндотермический пик, экзотермы, смещения базовой линии и т. д., на то, что их значения могут изменяться. В отношении положений пиков рентгеновской дифракции термины "приблизительно" или "по сути" означают то, что учитываются типичная изменчивость положения и интенсивности пика. Например, специалист в данной области поймет, что положения пика ( $2\theta$ ) будут демонстрировать некоторую изменчивость между устройствами, обычно вплоть до  $0,2^\circ$ . Иногда изменчивость может составлять более  $0,2^\circ$  в зависимости от различий в калибровке устройств. Кроме того, специалист в данной области поймет, что значения относительной интенсивности пика будут демонстрировать изменчивость между устройствами, а также изменчивость, обусловленную степенью кристалличности, преимущественной ориентацией, поверхностью полученного образца и другими факторами, известными специалистам в данной области, и должны рассматриваться исключительно как качественные показатели. В случае DSC изменение наблюдаемых значений температуры будет зависеть от скорости изменения температуры, а также методики получения образца и конкретного используемого прибора. Таким образом, приведенные в данном документе значения эндотермы/точки плавления, относящиеся к термограммам DSC/TGA, могут изменяться на  $\pm 5^\circ\text{C}$  (и также считаются характерными для конкретной кристаллической формы, описанной в данном документе). При использовании в контексте других характеристик, таких как, например, процент по весу (% по весу), значения температуры реакций, термин "приблизительно" указывает на отклонение в  $\pm 5\%$ .

Термин "терапевтически эффективное количество" кристаллической формы по настоящему изобретению означает количество кристаллической формы по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т. п. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предупреждения и/или уменьшения интенсивности проявления состояния, или нарушения, или заболевания, связанного с (i) гиперактивацией комплекса YAP/TAZ-TEAD, (ii) опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, или (iii) связанного с активностью YAP, или (iv) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) YAP; или (2) снижения или ингибирования взаимодействия YAP и/или TAZ с TEAD. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество кристаллической формы

по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным в отношении по меньшей мере частичного снижения или ингибирования взаимодействия YAP и/или TAZ с TEAD.

При использовании в данном документе формы единственного числа, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Использование всех без исключения примеров или вводных слов перед примерами (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего объяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Используемый в данном документе термин "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означает снижение выраженности или супрессию рассматриваемого состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение исходного уровня активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения в одном варианте осуществления относятся к снижению тяжести заболевания или нарушения (т. е. к замедлению, или остановке, или снижению интенсивности развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к облегчению или снижению тяжести по меньшей мере одного физического параметра, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" означают модулирование заболевания или нарушения либо физическим путем (например, при стабилизации осязаемого симптома), либо физиологическим путем (например, при стабилизации физического параметра) или и то, и другое. В одном варианте осуществления "лечить" или "осуществление лечения" означает задержку прогрессирования заболевания или нарушения.

При использовании в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения означает профилактическое лечение заболевания или нарушения или задержку возникновения заболевания или нарушения.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к животному. Предпочтительно животное является млекопитающим. Субъект относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек.

При использовании в данном документе субъект “нуждается” или “нуждается в таком” лечении, если такое лечение принесет пользу такому субъекту с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества его жизни.

Термин "содержащий" охватывает "включающий", а также "состоящий"; например, композиция, содержащая X, может состоять исключительно из X или может включать дополнительный элемент, например, X и Y.

Кристаллическую форму по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или более другими терапевтическими средствами, либо перед или после их введения. Кристаллическую форму по настоящему изобретению может быть введено отдельно от других средств посредством того же или другого пути введения или вместе с ними в одной фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению кристаллическая форма по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, кристаллическая форма по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены с получением средства для комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к лечащим врачам (например, в случае набора, содержащего кристаллическую форму по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под наблюдением лечащего врача) незадолго до введения; (iii) в организме пациентов, например, во время последовательного введения кристаллической формы по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Синтез соединений по настоящему изобретению был первоначально описан в РСТ/IB2021/052136 (WO2021/186324), содержания которых включены в данный документ посредством ссылки.

## **Химия твердого состояния соединения В**

### **Способ XRPD**

Порошковые рентгеновские дифрактограммы (XRPD) получали с применением Bruker Advance D8 в геометрии отражения. Порошки анализировали с применением плоского кремниевого держателя образцов с нулевым фоном. Используемое излучение представляло собой Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ). Дифрактограммы получали при значениях 2-тета, составляющих от 2° до 40°.

**Количество образца:** 5-10 мг

**Держатель образца:** плоский кремниевый держатель образца с нулевым фоном

### **Параметр XRPD**

Прибор	Bruker D8 Advance
--------	-------------------

Детектор	LYNXEYE (режим 1D), открытый угол: 2,948°, режим сканирования: непрерывное сканирование
Излучение	Cu K $\alpha$ (0,15418 нм)
Монохроматор	Никелевый фильтр
Мощность источника рентгеновского излучения	40 кВ, 40 мА
Радиус гониометра	280 мм
Размер шага	0,0164° (значение 2 тета)
Продолжительность шага	0,3 секунды на шаг
Диапазон сканирования	от 2° до 40° (значение 2-тета)
Продолжительность сканирования	Приблизительно 768 секунд
Щели	Первичная: фиксированный размер освещенного образца 10 мм; вторичная: открытый угол 2,2°, угловая щель Соллера: 2,5°

Наиболее характеристические пики на XRPD каждой формы выделены красным цветом и помечены как А, В, С, D

### **1. Определение основных характеристик кристаллических форм соединения В и примеры их получения**

#### **1) Определение характеристик сукцинатной соли соединения В**

##### **а. XRPD-дифрактограмма сукцинатной соли соединения В**

(см. фигуру 1 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

Индекс	Угол	Значение d	Отн. интенсивность	Интенсивность
1	11,93	7,41	9,9%	
2-А	13,26	6,67	100,0%	Сильная
3	13,77	6,42	26,2%	
4	15,12	5,86	11,1%	
5-В	16,99	5,22	32,0%	Средняя
6	17,39	5,09	12,2%	
7-С	19,92	4,45	91,5%	Сильная
8	20,73	4,28	10,6%	
9	21,06	4,21	19,0%	
10	23,45	3,79	10,5%	
11	24,11	3,69	22,7%	
12	26,37	3,38	9,9%	
13-D	26,66	3,34	68,9%	Сильная

#### **В. Элементарная ячейка сукцинатной соли соединения В**

Предварительную экспериментальную кристаллическую структуру (BDI35A) модификации А **соединения В** определяли при 100 К. Структура BDI35A содержала 1 катион API и 1 анион гидросукцината в асимметричном звене ( $Z'=1$ ) с пространственной группой P2<sub>1</sub>. Информация о кристаллической структуре приведена в таблице ниже.

Параметр	Значение
Система кристаллов	Моноклинная
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub>
Значения длины ячеек (Å)	a 12,7585, b 8,298, c 14,715
Углы ячеек (°)	$\alpha$ 90,0, $\beta$ 114,804, $\gamma$ 90,0
Объем ячейки (Å <sup>3</sup> )	1414,16

#### **с. Термограмма DSC сукцинатной соли соединения В**

(см. фигуру 2)

#### **d. Термограмма TGA сукцинатной соли соединения В**

(см. фигуру 3)

#### **е. Способ получения сукцинатной соли соединения В**

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 19 мг янтарной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл этилацетата. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 2. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 19 мг янтарной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл THF. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 3. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 19 мг янтарной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл смеси ацетонитрил/вода (95/5, об./об.). Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 4. Приблизительно 20 мг **соединения В** и 5,5 мг янтарной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,15 мл метанола. Затем к раствору медленно добавляли 1,35 мл IPA. Образец взбалтывали при к. т. всю ночь. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 5. Приблизительно 20 мг **соединения В** и 5,5 мг янтарной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,15 мл метанола. Затем к раствору медленно добавляли 1,35 мл МВК. Образец взбалтывали при к. т. всю ночь. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 6. Приблизительно 20 мг **соединения В** и 5,5 мг янтарной кислоты

взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,15 мл метанола. Затем к раствору медленно добавляли 1,35 мл ЕА. Образец взбалтывали при к. т. всю ночь. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 7. Приблизительно 20 мг **соединения В** и 5,5 мг янтарной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,15 мл метанола. Затем к раствору медленно добавляли 1,35 мл МТВЕ. Образец взбалтывали при к. т. всю ночь. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 8. В реактор вносили навески 1,0 г свободной формы (**соединение В**) и 275 мг янтарной кислоты, добавляли 5,5 мл метанола для растворения твердого вещества при к. т. Добавляли 50 мл IPA в качестве антирастворителя, перемешивали при 300 об/мин в течение 1 ч при к. т., затем перемешивали в течение ночи при к. т. Собирали твердое вещество вакуумной фильтрацией и высушивали при 50°C в течение ночи. Получали 0,95 г сукцинатной соли с выходом 75%.

Пример 9. В реактор вносили навески 8,0 г свободной формы (**соединение В**) и 2,2 г янтарной кислоты, затем добавляли 62,7 мл MeOH/IPA (9/2, об./об.) и перемешивали с помощью лопатки при 300 об/мин при 55°C с получением прозрачного раствора. Добавляли 10,6 мл IPA, а затем добавляли 50 мг затравки (0,5% вес/вес). Охлаждали до 45°C в течение 30 минут. Затем добавляли 184 мл IPA примерно через 5 ч. Охлаждали до 5°C со скоростью 0,2 К/мин и перемешивали при 5°C в течение ночи. Собирали твердое вещество фильтрацией в вакууме и высушивали при 50°C в течение 2 ч. Получали 8,72 г сукцинатной соли с выходом 86%.

## **2) Определение характеристик L-малатной соли соединения В**

### **а. XRPD-дифрактограмма L-малатной соли соединения В**

(см. фигуру 4 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

<b>Индекс</b>	<b>Угол</b>	<b>Значение d</b>	<b>Отн. интенсивность</b>	<b>Интенсивность</b>
1	12,28°	7,20 Å	20,3%	
2	13,13°	6,74 Å	33,6%	
3-A	13,86°	6,38 Å	59,6%	Средняя
4	15,04°	5,89 Å	36,6%	
5	15,88°	5,58 Å	34,6%	
6-B	16,91°	5,24 Å	100,0%	Сильная
7	17,52°	5,06 Å	31,4%	
8-C	19,63°	4,52 Å	43,9%	Средняя
9	20,49°	4,33 Å	37,4%	
10	21,24°	4,18 Å	39,6%	
11-D	23,52°	3,78 Å	86,4%	Сильная
12	26,26°	3,39 Å	35,6%	
13	26,61°	3,35 Å	33,0%	
14	27,76°	3,21 Å	21,0%	

### **б. Термограмма DSC L-малатной соли соединения В**

(см. фигуру 5)

### **с. Термограмма TGA L-малатной соли соединения В**

(см. фигуру 6)

#### **d. Способ получения L-малатной соли соединения В**

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 22 мг L-яблочной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл этилацетата. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 2. Приблизительно 20 мг **соединения В** и 6,2 мг L-яблочной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,15 мл метанола. Затем к раствору медленно добавляли 1,35 мл МІВК. Образец взбалтывали при к. т. в течение 3 дней. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 3. Приблизительно 20 мг **соединения В** и 6,2 мг L-яблочной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,15 мл метанола. Затем к раствору медленно добавляли 1,35 мл ЕА. Образец взбалтывали при к. т. в течение 3 дней. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 4. Приблизительно 20 мг **соединения В** и 6,2 мг L-яблочной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,15 мл метанола. Затем к раствору медленно добавляли 1,35 мл МТВЕ. Образец взбалтывали при к. т. всю ночь. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 5. Взвешивали 2,1 г свободной формы (**соединение В**) и растворяли в 21 мл растворителя ЕА при 60°C, образовывался мутный раствор. Взвешивали 663,6 мг L-яблочной кислоты и растворяли в 21 мл растворителя ЕА при 60°C, наблюдали прозрачный раствор. Раствор растворенной L-яблочной кислоты добавляли по каплям к раствору свободной формы при 60°C со скоростью добавления 0,2 мл/мин с помощью перистальтического насоса. После добавления раствора L-яблочной кислоты в системе образовывался гель. К смеси добавляли затравки и использовали следующий температурный профиль. Охлаждали от 60°C до 20°C за 4 ч (т. е. скорость охлаждения составляла 0,17°C/мин), нагревали от 20°C до 50°C за 3 ч, охлаждали от 50°C до 0°C за 5 ч, температурный профиль повторяли и, в конечном итоге, выдерживали при 0°C в течение ночи при скорости перемешивания 300 об/мин. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушивали при 40°C в течение 3 ч, получали 2,35 г материала (выход=87,2%).

Пример 6. Взвешивали 1,0 г свободной формы (**соединение В**) и 283 мг L-яблочной кислоты во флаконе, добавляли 3,5 мл МЕОН/ЕА (4/6, об./об.) и перемешивали при 25 при 300 об/мин с получением прозрачного раствора. К прозрачному раствору добавляли 1,05 мл ЕА. Добавляли 5,1 мг (0,5%) затравки и перемешивали еще 10 мин. Затем добавляли 9,45 мл ЕА со скоростью 0,1 мл/мин. Охлаждали до 5°C со скоростью 0,2 К/мин и перемешивали при 5°C в течение ночи. Собирали твердое вещество вакуумной фильтрацией и высушивали при 40°C в вакууме в течение 2 ч. Получали 1,07 г L-малатной соли с выходом 83,4%.

### **3) Определение характеристик L-лактатной соли соединения В**

### а. XRPD-дифрактограмма L-лактатной соли соединения В

(см. фигуру 7 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

Индекс	Угол	Значение d	Отн. интенсивность	Интенсивность
1-А	10,50°	8,42 Å	53,4%	Средняя
2-В	13,37°	6,61 Å	100,0%	Сильная
3	14,62°	6,06 Å	23,5%	
4	16,13°	5,49 Å	19,3%	
5	16,62°	5,33 Å	29,6%	
6-С	18,07°	4,90 Å	52,3%	Средняя
7	21,25°	4,18 Å	44,0%	
8-Д	22,41°	3,96 Å	52,1%	Средняя
9	22,63°	3,93 Å	28,6%	
10	22,76°	3,90 Å	27,5%	
11	23,79°	3,74 Å	25,5%	
12	26,84°	3,32 Å	21,2%	
13	30,91°	2,89 Å	22,1%	

### б. Термограмма DSC L-лактатной соли соединения В

(см. фигуру 8)

### с. Термограмма TGA L-лактатной соли соединения В

(см. фигуру 9)

### д. Способ получения L-лактатной соли соединения В

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 15 мг L-молочной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл этилацетата. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 2. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 15 мг L-молочной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл THF. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 3. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 15 мг L-молочной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл смеси ацетонитрил/вода (95/5, об./об.). Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Получали прозрачный раствор и выпаривали досуха при к. т. Твердое вещество собирали и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 4. Взвешивали 2,1 г свободной формы (**соединение В**) и растворяли в 21 мл растворителя ЕА при 60°C, образовывался мутный раствор. Взвешивали 445,8 мг L-молочной кислоты и растворяли в 21 мл растворителя ЕА при 60°C, наблюдали прозрачный раствор. Раствор свободной формы добавляли по каплям в раствор растворенной L-молочной кислоты при 60°C. После добавления раствора L-молочной кислоты образовывалась суспензия. К смеси добавляли затравки и использовали следующий температурный профиль. Охлаждали от 60°C до 20°C за 4 ч (т. е. скорость охлаждения

составляла 0,17°C/мин), нагревали от 20°C до 50°C за 3 ч, охлаждали от 50°C до 0°C за 5 ч, температурный профиль повторяли и, в конечном итоге, выдерживали при 0°C в течение ночи при скорости перемешивания 300 об/мин. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушивали при 40°C в течение 3 ч, получали 2,15 г материала (выход=86%).

#### **4) Определение характеристик бензоатной соли соединения В**

##### **а. XRPD-дифрактограмма бензоатной соли**

(см. фигуру 10 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

<b>Индекс</b>	<b>Угол</b>	<b>Значение d</b>	<b>Отн. интенсивность</b>	<b>Интенсивность</b>
1-А	5,47°	16,15 Å	26,5%	Средняя
2	8,71°	10,15 Å	15,2%	
3	10,30°	8,58 Å	24,0%	
4-В	10,92°	8,09 Å	100,0%	Сильная
5	12,01°	7,36 Å	17,3%	
6-С	12,24°	7,23 Å	50,8%	Средняя
7	13,79°	6,41 Å	14,2%	
8	14,51°	6,10 Å	19,0%	
9	20,50°	4,33 Å	25,0%	
10-Д	21,87°	4,06 Å	59,6%	Средняя
11	23,23°	3,83 Å	29,6%	
12	29,19°	3,06 Å	19,8%	
13	31,06°	2,88 Å	16,1%	

##### **б. Термограмма DSC бензоатной соли соединения В**

(см. фигуру 11)

##### **с. Термограмма TGA бензоатной соли соединения В**

(см. фигуру 12)

##### **д. Способ получения бензоатной соли соединения В**

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 20 мг бензойной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл этилацетата. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 2. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 20 мг бензойной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл смеси ацетонитрил/вода (95/5, об./об.). Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

#### **5) Определение характеристик глутаматной соли соединения В**

##### **а. XRPD-дифрактограмма глутаматной соли соединения В**

(см. фигуру 13 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

<b>Индекс</b>	<b>Угол</b>	<b>Значение d</b>	<b>Отн. интенсивность</b>	<b>Интенсивность</b>
1-А	13,33°	6,64 Å	69,2%	Сильная

2	13,77°	6,42 Å	20,2%	
3-B	14,96°	5,92 Å	81,2%	Сильная
4	18,02°	4,92 Å	38,4%	
5	18,40°	4,82 Å	20,0%	
6-C	20,02°	4,43 Å	100,0%	Сильная
7	21,15°	4,20 Å	45,3%	
8	23,69°	3,75 Å	30,2%	
9	24,02°	3,70 Å	70,3%	Сильная
10	24,79°	3,59 Å	54,2%	
11-D	26,77°	3,33 Å	79,8%	Сильная

**в. Термограмма DSC глутаматной соли соединения В**

(см. фигуру 14)

**с. Термограмма TGA глутаматной соли соединения В**

(см. фигуру 15)

**д. Способ получения глутаматной соли соединения В**

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 22 мг глутаминовой кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл этилацетата. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 2. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 22 мг глутаминовой кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл смеси ацетонитрил/вода (95/5, об./об.). Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Получали прозрачный раствор и выпаривали досуха при к. т. Твердое вещество собирали и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

**б) Определение характеристик малеатной соли соединения В**

**а. XRPD-дифрактограмма малеатной соли соединения В**

(см. фигуру 16 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

Индекс	Угол	Значение d	Отн. интенсивность	Интенсивность
1-A	12,80°	6,91 Å	62,4%	Сильная
2	14,22°	6,22 Å	30,5%	
3-B	14,57°	6,07 Å	100,0%	Сильная
4	15,35°	5,77 Å	20,9%	
5-C	16,11°	5,50 Å	50,4%	Средняя
6-D	17,71°	5,00 Å	64,5%	Сильная
7	21,38°	4,15 Å	38,4%	
8	22,92°	3,88 Å	21,5%	
9	23,88°	3,72 Å	28,4%	
10	24,39°	3,65 Å	37,1%	
11	25,51°	3,49 Å	25,5%	
12	28,61°	3,12 Å	39,7%	

**в. Термограмма DSC малеата соединения В**

(см. фигуру 17)

**с. Термограмма TGA малеата соединения В**

(см. фигуру 18)

#### **d. Способ получения малеатной соли соединения В**

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 19 мг малеиновой кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл ЕА. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 2. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 19 мг малеиновой кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл THF. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 3. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 19 мг малеиновой кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл смеси ацетонитрил/вода (95/5, об./об.). Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Получали прозрачный раствор и выпаривали досуха при к. т. Твердое вещество собирали и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

### **7) Определение характеристик малонатной соли типа I соединения В**

#### **a. XRPD-дифрактограмма малонатной соли типа I соединения В**

(см. фигуру 19 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

<b>Индекс</b>	<b>Угол</b>	<b>Значение d</b>	<b>Отн. интенсивность</b>	<b>Интенсивность</b>
1-A	9,68°	9,13 Å	11,1%	Средняя
2-B	13,90°	6,37 Å	100,0%	Сильная
3	14,31°	6,18 Å	7,9%	
4	15,20°	5,83 Å	8,3%	
5	17,28°	5,13 Å	17,4%	
6	18,29°	4,85 Å	8,2%	
7-C	21,20°	4,19 Å	45,8%	Сильная
8-D	21,94°	4,05 Å	30,7%	Средняя
9	22,23°	4,00 Å	8,4%	
10	23,63°	3,76 Å	7,0%	
11	24,07°	3,70 Å	12,3%	
12	28,07°	3,18 Å	9,8%	
13	29,17°	3,06 Å	6,6%	

#### **b. Термограмма DSC малонатной соли типа I соединения В**

(см. фигуру 20)

#### **c. Термограмма TGA малонатной соли типа I соединения В**

(см. фигуру 21)

#### **d. Способ получения малонатной соли типа I соединения В**

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 17 мг малоновой кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл ЕА. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество

собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

### **8) Определение характеристик малонатной соли типа II соединения В**

#### **а. XRPD-дифрактограмма малонатной соли типа II**

(см. фигуру 22 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

Индекс	Угол	Значение d	Отн. интенсивность	Интенсивность
1-А	12,25°	7,22 Å	100,0%	Сильная
2	14,01°	6,32 Å	8,2%	
3	17,23°	5,14 Å	7,8%	
4	17,59°	5,04 Å	9,0%	
5-В	17,91°	4,95 Å	20,3%	Средняя
6-С	19,28°	4,60 Å	32,7%	Средняя
7	20,55°	4,32 Å	6,5%	
8	22,53°	3,94 Å	10,6%	
9	22,89°	3,88 Å	16,8%	
10	23,42°	3,80 Å	9,3%	
11-Д	24,08°	3,69 Å	32,4%	Средняя
12	24,59°	3,62 Å	24,1%	
13	27,45°	3,25 Å	9,4%	

#### **б. Термограмма DSC малонатной соли типа II соединения В**

(см. фигуру 23)

#### **с. Термограмма TGA малонатной соли типа II соединения В**

(см. фигуру 24)

#### **д. Способ получения малонатной соли типа II соединения В**

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** и 17 мг малоновой кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 1 мл THF. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

### **9) Определение характеристик мезилатной соли соединения В**

#### **а. XRPD-дифрактограмма мезилатной соли соединения В**

(см. фигуру 25 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

Индекс	Угол	Значение d	Отн. интенсивность	Интенсивность
1	12,99°	6,81 Å	84,4%	
2-А	13,76°	6,43 Å	66,6%	Сильная
3-В	15,78°	5,61 Å	100,0%	Сильная
4-С	16,46°	5,38 Å	69,8%	Сильная
5	16,91°	5,24 Å	77,9%	
6	17,42°	5,09 Å	90,8%	
7-Д	18,18°	4,88 Å	66,4%	Сильная
8	18,99°	4,67 Å	45,8%	
9	20,40°	4,35 Å	63,9%	
10	21,13°	4,20 Å	50,9%	
11	22,42°	3,96 Å	52,2%	

12	23,32°	3,81 Å	89,6%	
13	23,57°	3,77 Å	47,7%	

**b. Термограмма DSC мезилатной соли соединения В**

(см. фигуру 26)

**с. Термограмма TGA мезилатной соли соединения В**

(см. фигуру 27)

**d. Способ получения мезилатной соли соединения В**

Пример 1. Приблизительно 70 мг **соединения В** взвешивали во флаконе и добавляли 1 мл ЕА. Затем добавляли приблизительно 11 мкл метансульфоновой кислоты. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 2. Приблизительно 70 мг **соединения В** взвешивали во флаконе и добавляли 1 мл ТНФ. Затем добавляли приблизительно 11 мкл метансульфоновой кислоты. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

Пример 3. Приблизительно 70 мг **соединения В** взвешивали во флаконе и добавляли 1 мл смеси ацетонитрил/вода (95/5, об./об.). Затем добавляли приблизительно 11 мкл метансульфоновой кислоты. Образец перемешивали при 50°C в течение около 2-4 часов, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Получали прозрачный раствор и выпаривали досуха при к. т. Твердое вещество собирали и высушивали при 40°C в течение 2 ч.

**10) Определение характеристик сольвата свободной формы соединения В с 2-метил-2-бутанолом**

**а. XRPD-дифрактограмма сольвата свободной формы соединения В с 2-метил-2-бутанолом**

(см. фигуру 28 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

Индекс	Угол	Значение d	Отн. интенсивность	Интенсивность
1-А	5,58°	15,83 Å	100,0%	Сильная
2	7,44°	11,87 Å	27,1%	
3-В	9,66°	9,15 Å	52,6%	Средняя
4	10,85°	8,15 Å	19,7%	
5	11,31°	7,82 Å	19,3%	
6	13,79°	6,42 Å	17,3%	
7	14,76°	6,00 Å	23,9%	
8-С	15,56°	5,69 Å	47,2%	Средняя
9	17,76°	4,99 Å	20,9%	
10-Д	19,44°	4,56 Å	38,0%	
11	22,42°	3,96 Å	41,7%	Средняя
12	25,71°	3,46 Å	22,8%	
13	26,18°	3,40 Å	20,5%	

**б. Термограмма DSC сольвата свободной формы соединения В с 2-метил-2-бутанолом**

(см. фигуру 29)

**с. Термограмма TGA сольвата свободной формы соединения В с 2-метил-2-бутанолом**

(см. фигуру 30)

**d. Способ получения сольвата соединения В с 2-метил-2-бутанолом**

Пример 1. Взвешивали 40 мг свободной формы (**соединение В**) во флаконе, добавляли 0,2 мл 2-метил-2-бутанола и перемешивали при 25С в течение 4 недель. Твердое вещество собирали посредством фильтрации при центрифугировании и высушивали при к. т.

Пример 2. 1 г **соединения В** взвешивали и добавляли к 5 мл 2М2В, добавляли затравку и суспендировали при к. т. в течение 5 часов. Твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью 5 мл 2М2В, затем высушивали при условиях окружающей среды в течение ночи, а затем высушивали при 40 градусах С в течение 0,5 ч.

**Данные стабильности соединения В**

Условия теста	Физические формы							
	Свободная форма, аморфная		Сукцинатная соль		L-малатная соль		L-лактатная соль	
Исходная чистота (%)	99,89		99,92		99,84		99,83	
	DP[%]	CL	DP[%]	CL	DP[%]	CL	DP[%]	CL
<b>Твердое состояние, 2 недели 80°C/11% RH</b>								
Объем (HPLC)	13,00	C	0,08	A	0,46	A	0,31	A
Объем (XRPD)	гелеобразный	C	Без изменений	A	Без изменений	A	Без изменений	A
<b>Твердое состояние, 2 недели 80°C/75% RH</b>								
Объем (HPLC)	14,88	C	0,17	A	2,84	A	2,11	A
Объем (XRPD)	гелеобразный	C	Без изменений	A	Без изменений	A	Без изменений	A
<b>Твердое состояние, 2 недели 50°C/75% RH</b>								
Объем (HPLC)	4,84	A	0,09	A	0,33	A	0,33	A
Объем (XRPD)	гелеобразный	A	Без изменений	A	Без изменений	A	Без изменений	A
<b>Свет ксеноновой лампы (1200 клк·ч, 25°C)</b>								

Стерилизованный флакон из прозрачного кварца (HPLC)	2,74	C	2,38	B	1,53	B	0,38	B
Стерилизованный флакон из прозрачного кварца (XRPD)	Без изменений	C	Без изменений	B	Без изменений	B	Без изменений	B
Стерилизованный янтарный флакон (HPLC)	0,19	A	0,13	A	0,16	A	0,17	A
Стерилизованный янтарный флакон (XRPD)	Без изменений	A						

---

**Совместимость со вспомогательным веществом, 2 недели 50°C/закрытый**

1% в НРМС-порошке	2,02	A	0,17	A	0,36	A	0,33	A
1% в НГС-порошке	1,87	A	0,15	A	0,24	A	0,22	A

**Совместимость со вспомогательным веществом, 2 недели 50°C/75% RH**

1% в НРМС-порошке	4,33	A	0,99	A	2,65	A	0,42	A
1% в НГС-порошке	2,50	A	0,25	A	1,32	A	0,44	A

**Продукты распада (DP) и цвет (CL)**

↓ Суспензия \* Прозрачный раствор после теста в утяжеленном режиме

- Тест не выполнен A Без изменения

B Незначительное обесцвечивание C Умеренное обесцвечивание

D Сильное обесцвечивание

DP анализировали с помощью HPLC. Их рассчитывали как % площади продуктов или относительно внешних стандартов.

НРМС=гидроксипропилметилцеллюлоза

НГС=твердая желатиновая капсула

**Данные растворимости соединения B**

Параметр	Физические формы							
	Свободная форма, аморфная		Сукцинатная соль		L-малатная соль		L-лактатная соль	
<b>Растворимость (в мг/мл после уравнивания при 25°C в течение 24 ч, целевая концентрация 2 мг/мл, конечный pH и XRPD твердых остатков, при необходимости использовали 0,45-мкм PVDF-мембрану (поливинилидендифторид) для разделения, предел количественного определения=0,0003 мг/мл)</b>								
	Раств . [pH]	XRPD	Раств . [pH]	XRPD	Раств . [pH]	XRPD	Раств . [pH]	XRPD
pH 1,2, 100 мМ	>2	-	>2	-	>2	-	>2	-
HCl	[1,16]	-	[1,17]	-	[1,12]	-	[1,12]	-
pH 3,0, 50 мМ	>2	-	>2	-	>2	-	>2	-
цитратный буфер	[3,08]	-	[3,09]	-	[3,04]	-	[3,06]	-
pH 4,7, 50 мМ	>2	-	>2	-	>2	-	>2	-
ацетатный буфер	[4,84]	-	[4,70]	-	[4,62]	-	[4,70]	-
pH 6,8, 50 мМ	>2	-	>2	-	>2	-	>2	-
фосфатный буфер	[6,90]	-	[6,64]	-	[6,59]	-	[6,79]	-
pH 6,8, 50 мМ	>2	-	>2	-	>2	-	>2	-
фосфатный буфер с 50 мМ таурохолата Na	[6,72]	-	[6,43]	-	[6,43]	-	[6,58]	-
Вода	0,07 [8,78]	Без изменений	>2 [4,97]	-	>2 [4,34]	-	>2 [7,03]	-
Чистый FaSSIF	1,49 [7,36]	Без изменений	>2 [6,06]	-	>2 [6,04]	-	>2 [6,53]	-
SGF pH 2,0	>2 [2,22]	-	>2 [2,20]	-	>2 [2,17]	-	>2 [2,24]	-
FaSSIF V2 pH 6,5	1,15 [7,19]	Без изменений	>2 [6,06]	-	>2 [5,95]	-	>2 [6,48]	-
FeSSIF V2 pH 5,8	>2 [6,01]	-	>2 [5,72]	-	>2 [5,74]	-	>2 [5,79]	-

FaSSIF=имитация кишечного сока натощак

FeSSIF=имитация кишечного сока после еды

Другие свойства соединения В

Параметр	Физическая форма соединения В			
	Свободная форма, аморфная	Сукцинатная соль	L-малатная соль	L-лактатная соль
<b>Термические свойства</b>				
<b>Как есть</b>				
Начало плавления/температура стеклования [°C]	Tg=82,9	200,3	195,5	207,1
XRPD	Аморфная	Высокая кристалличность	Высокая кристалличность	Высокая кристалличность
<b>После нагревания и охлаждения</b>				
DSC, переход в стеклообразное состояние [°C]	н. д.	Tg=115,3	Tg=126,6	Tg=96,4
$\Delta C_p$ [Дж/(К·г)]	н. д.	0,38	0,41	0,44
<b>Гигроскопичность</b>				
<b>Как есть</b>				
Потери при высушивании методом TGA	1,30% при 233°C	при 0,56% при 205°C	при 0,81% при 200°C	при 0,92% при 200°C
<b>Через 1 день при 92% RH</b>				
Потери при высушивании методом TGA	2,14% при 233°C	при 0,67% при 205°C	при 0,83% при 200°C	при 1,18% при 200°C
XRPD	-	-	-	Без изменений
<b>Через 1 день при 80% RH</b>				

Потери при высушивании методом TGA	-	-	-	1,08% при 200°C
XRPD	-	-	-	Без изменений

- Тест не выполнен

### **Сущность выбора сукцинатной соли**

Сукцинатную соль выбирали из-за ее преимуществ в отношении противоиона, высокой кристалличности, стабильности объема, гигроскопичности, морфологии, а также выполнимости процесса.

### **Химия твердого состояния соединения А**

#### **1. Способ XRPD**

Порошковые рентгеновские дифрактограммы (XRPD) получали с применением Bruker Advance D8 в геометрии отражения. Порошки анализировали с применением плоского кремниевого держателя образцов с нулевым фоном. Излучение представляло собой Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ). Дифрактограммы получали при значениях 2-тета, составляющих от 2° до 40°.

**Количество образца:** 5-10 мг

**Держатель образца:** плоский кремниевый держатель образца с нулевым фоном

#### **Параметр XRPD**

Прибор	Bruker D8 Advance
Детектор	LYNXEYE (режим 1D), открытый угол: 2,948°, режим сканирования: непрерывное сканирование
Излучение	CuK $\alpha$ (0,15418 нм)
Монохроматор	Никелевый фильтр
Мощность источника рентгеновского излучения	40 кВ, 40 мА
Радиус гониометра	280 мм
Размер шага	0,0164° (значение 2 тета)
Продолжительность шага	0,3 секунды на шаг
Диапазон сканирования	от 2° до 40° (значение 2-тета)
Продолжительность сканирования	Приблизительно 768 секунд

Щели

Первичная: фиксированный размер освещенного образца 10 мм;  
вторичная: открытый угол 2,2°, угловая щель Соллера: 2,5°

Наиболее характеристические пики в XRPD каждой формы выделены красным цветом и помечены как А, В, С, D.

## **2. Определение основных характеристик кристаллических форм соединения А и примеры их получения**

### **1) Определение характеристик модификации А соединения А**

#### **а. XRPD-дифрактограмма модификации А соединения А**

(см. фигуру 31 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

Индекс	Угол	Значение d	Отн. интенсивность	Интенсивность
1-А	7,00 °	12,61901 Å	35,1%	Средняя
2-В	9,21 °	9,59895 Å	100,0%	Сильная
3-С	10,98 °	8,05391 Å	12,5%	Средняя
4	16,06 °	5,51436 Å	17,6%	
5	17,24 °	5,13948 Å	18,5%	
6	17,82 °	4,97295 Å	20,0%	
7	19,25 °	4,60670 Å	22,9%	
8-D	21,80 °	4,07353 Å	43,3%	Средняя
9	22,84 °	3,88960 Å	23,7%	
10	24,69 °	3,60279 Å	15,7%	

#### **б. Термограмма DSC модификации А соединения А**

(см. фигуру 32)

#### **с. Термограмма TGA модификации А соединения А**

(см. фигуру 33)

#### **д. Способ получения модификации А соединения А**

Пример 1. Приблизительно 53 мг **соединения А** (аморфного) взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,4 мл ацетона и смешивали при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем твердое вещество отфильтровывали и высушивали при 40 градусах С в течение 2 часов в вакууме.

Пример 2. Приблизительно 53 мг **соединения А** (аморфного) взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,4 мл ацетонитрила и смешивали при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем твердое вещество отфильтровывали и высушивали при 40 градусах С в течение 2 часов в вакууме.

Пример 3. Приблизительно 3 г аморфной свободной формы **соединения А** добавляли к 200 мл смеси АСN/вода=1/1 при 40°C, смесь перемешивали при 600 об/мин в течение приблизительно 6 часов, затем охлаждали до 10°C в течение 6 часов и оставляли перемешиваться в течение ночи. Полученное твердое вещество повторно уравнивали в 20 мл EtOH/вода=1/9 при 50°C в течение приблизительно 6 часов, затем постепенно охлаждали до 10°C в течение 6 часов и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество отделяли с помощью фильтрования с отсасыванием и высушивали при 50°C под вакуумом в течение ночи.

Пример 4. Приблизительно 18 г аморфной свободной формы **соединения А** взвешивали в кристаллизаторе. Добавляли 200 мл смеси АСN/вода=1/9 (об./об.). Смесь перемешивали при 150 об/мин при 40°C в течение приблизительно 6 часов, затем постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество выделяли посредством фильтрации, а затем высушивали при 50°C в вакууме в течение ночи. Получали приблизительно 17,2 г белого твердого вещества.

## **2) Определение характеристик 4-гидроксibenzoатной соли соединения А**

### **а. XRPD-дифрактограмма 4-гидроксibenzoатной соли соединения А**

(см. фигуру 34 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

<b>Индекс</b>	<b>Угол</b>	<b>Значение d</b>	<b>Отн. интенсивность</b>	<b>Интенсивность</b>
1	9,28 °	9,52101 Å	31,8%	
2-А	10,98 °	8,05431 Å	100,0%	Сильная
3-В	11,78 °	7,50517 Å	72,6%	Сильная
4	15,00 °	5,90230 Å	25,4%	
5	15,71 °	5,63573 Å	36,6%	
6-С	16,79 °	5,27514 Å	50,6%	Средняя
7	18,57 °	4,77480 Å	31,7%	
8-Д	20,00 °	4,43664 Å	67,5%	Средняя
9	22,02 °	4,03389 Å	68,1%	
10	24,09 °	3,69064 Å	32,8%	
11	24,98 °	3,56219 Å	32,9%	

### **б. Термограмма DSC 4-гидроксibenzoатной соли соединения А**

(см. фигуру 35)

### **с. Термограмма TGA 4-гидроксibenzoатной соли соединения А**

(см. фигуру 36)

### **д. Способ получения 4-гидроксibenzoатной соли соединения А**

Пример 1. Приблизительно 53 г **соединения А** (аморфного) и 1 эквивалент молярной массы 4-гидроксibenzoатной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,5 мл трет-бутилметилового эфира и смешивали при 50°C в течение приблизительно 2 часов. Образцы затем охлаждали до 25°C и продолжали суспендировать в течение ночи. Твердое вещество собирали и повторно суспендировали в 0,2 мл тетрагидрофурана, затем добавляли 0,2 мл гептана и смесь суспендировали при 25°C в течение 3 дней. Твердое вещество получали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 2. Приблизительно 53 г **соединения А** (аморфного) и 1 эквивалент молярной массы 4-гидроксibenzoатной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,5 мл этилацетата/гептана (об./об., 1/1) и смешивали при 50°C в течение приблизительно 2 часов. Образцы затем охлаждали до 25°C и продолжали суспендировать в течение ночи. Образец выпаривали досуха, затем добавляли 0,2 мл ацетона и 0,5 мл гептана и смесь суспендировали при 25°C в течение 3 дней. Твердое вещество получали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 3. Приблизительно 212 мг свободной формы **соединения А** и 1 эквивалент молярной массы 4-гидроксibenzoатной кислоты взвешивали во флаконе. Добавляли 1 мл

ТНФ и получали прозрачный раствор. Затем медленно добавляли 2 мл гептана. Образовался гелеобразный образец, к нему добавили немного затравки и суспендировали в течение ночи. Полученное твердое вещество отфильтровывали и высушивали при 40°C в течение 3 часов в вакууме.

Пример 4. Приблизительно 212 мг свободной формы **соединения А** и 1 эквивалент молярной массы 4-гидроксибензойной кислоты взвешивали во флаконе. Добавляли 1,2 мл ацетона. Сначала получали прозрачный раствор, затем некоторое количество твердого вещества осаждалось после нескольких минут суспендирования. Полученное твердое вещество отфильтровывали и высушивали при 40°C в течение 3 часов в вакууме.

Пример 5. Приблизительно 2,12 мг свободной формы **соединения А** и 1 эквив. молярной массы 4-гидроксибензойной кислоты взвешивали во флаконе. Добавляли 10 мл ацетона, и сначала получали прозрачный раствор, затем некоторое количество твердого вещества осаждалось после нескольких минут суспендирования. Полученное твердое вещество отфильтровывали и высушивали при 50°C в течение ночи в вакууме.

Пример 6. Приблизительно 2,1 г аморфной свободной формы **соединения А** и 552 мг 4-гидроксибензойной кислоты взвешивали и добавляли в кристаллизатор. Затем добавляли 15 мл этанола. Прозрачный раствор получали при 45°C. А затем раствор постепенно охлаждали до 40°C и добавляли затравку. Смесь охлаждали до 40°C в течение 6 часов и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества выделяли фильтрацией, а затем высушивали при 50°C в вакууме в течение приблизительно 4 часов. Получали приблизительно 1,2 г белого твердого вещества.

### **3) Определение характеристик 3,4-дигидроксибензоатной соли соединения А**

#### **а. XRPD-дифрактограмма 3,4-дигидроксибензоатной соли соединения А**

(см. фигуру 37 для XRPD-дифрактограммы, наиболее выраженные пики показаны ниже)

<b>Индекс</b>	<b>Угол</b>	<b>Значение d</b>	<b>Отн. интенсивность</b>	<b>Интенсивность</b>
1-А	10,48 °	8,43768 Å	63,7%	Средняя
2-В	11,75 °	7,52656 Å	100,0%	Сильная
3	14,62 °	6,05531 Å	31,3%	
4	14,79 °	5,98582 Å	31,1%	
5	15,16 °	5,83971 Å	32,2%	
6-С	16,27 °	5,44296 Å	37,3%	Средняя
7	19,04 °	4,65631 Å	44,5%	
8-Д	19,70 °	4,50180 Å	94,7%	Сильная
9	23,41 °	3,79688 Å	30,8%	
10	24,18 °	3,67776 Å	59,4%	

#### **в. Термограмма DSC 3,4-дигидроксибензоатной соли соединения А**

(см. фигуру 38)

#### **с. Термограмма TGA 3,4-дигидроксибензоатной соли соединения А**

(см. фигуру 39)

#### **д. Способ получения 3,4-дигидроксибензоатной соли соединения А**

Пример 1. Приблизительно 53 г **соединения А** (аморфного) и 1 эквивалент молярной массы 3,4-дигидроксибензойной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,5 мл

ацетона и смешивали при 50°C в течение приблизительно 2 часов. Образцы затем охлаждали до 25°C и продолжали суспендировать в течение ночи. Твердое вещество получали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 2. Приблизительно 53 г **соединения А** (аморфного) и 1 эквивалент молярной массы 3,4-дигидроксибензойной кислоты взвешивали во флаконе, затем добавляли 0,5 мл ацетонитрила и смешивали при 50°C в течение приблизительно 2 часов. Образцы затем охлаждали до 25°C и продолжали суспендировать в течение ночи. Твердое вещество получали посредством фильтрации при центрифугировании.

Пример 3. Приблизительно 1 г свободной формы **соединения А** и 1 эквив. молярной массы 3,4-дигидроксибензойной кислоты взвешивали во флаконе объемом 20 мл. Затем добавляли 8 мл ацетона и смешивали при 450 об/мин при 50°C в течение почти 1 часа. Сначала получали прозрачный раствор. В раствор добавляли немного затравки, а после 1 часа уравнивания осаждали некоторое количество твердого вещества. Затем образец охлаждали до 25°C и продолжали суспендировать в течение ночи. Получали приблизительно 1 г белого твердого вещества.

#### Данные стабильности соединения А

Условия теста	Физические формы					
	Свободная форма, модификация А		Свободная форма, аморфная		4-гидроксибензоат	
ID партии или образца	Соединение А -		Соединение А -		Соединение А -)	
Исходная чистота (%)	99,3	белый	99,3	белый	99,9	белый
	DP[%]	CL	DP[%]	CL	DP[%]	CL
<b>Твердое состояние, 2 недели 80°C, 11%RH</b>						
Объем (HPLC)	1,4	A	5,5	A	0,2	A
Объем (XRPD)	Без изменений		Без изменений		Без изменений	
<b>Твердое состояние, 2 недели 80°C/75% RH</b>						
Объем (HPLC)	12,6	гель	15,3	гель	1,5	A
Объем (XRPD)	гель		гель		Без изменений	
<b>Твердое состояние, 2 недели 50°C/75% RH</b>						
Объем (HPLC)	1,3	A	2,1	A	0,2	A
Объем (XRPD)	Без изменений		Без изменений		Без изменений	
<b>Свет ксеноновой лампы (1200 клк·ч, 25°C)</b>						
Стерилизованный флакон (HPLC)	4,1	B	7,4	B	0,2	A

Стерилизованный флакон (XPRD)	прозрачный	Без изменений					
Стерилизованный флакон (HPLC)	янтарный	1,0	A	1,0	A	0,2	A
Стерилизованный флакон (XRPD)	янтарный	Без изменений					

**Совместимость со вспомогательным веществом, 2 недели 70°C/11% RH**

1% в смеси 1	1,3	A	-	-	0,4	A
1% в смеси 2	1,2	A	-	-	0,1	A
1% в смеси 3	1,1	A	-	-	0,2	A
Порошок для HGC-капсул	1,2	A	-	-	0,3	A
Порошок для НРМС-капсул	1,5	A	-	-	0,6	A

**Совместимость со вспомогательным веществом, 2 недели 70°C/75% RH**

1% в смеси 1	6,1	гель	-	-	3,6	A
1% в смеси 2	7,8	гель	-	-	2,3	A
1% в смеси 3	11,8	гель	-	-	1,5	A
Порошок для НРС-капсул	3,3	гель	-	-	1,3	A
Порошок для НРМС-капсул	6,6	гель	-	-	3,1	A

**Совместимость со вспомогательным веществом, 2 недели 50°C/75% RH**

1% в смеси 1	1,4	A	-	-	0,3	A
1% в смеси 2	2,5	A	-	-	0,2	A
1% в смеси 3	1,4	A	-	-	0,2	A
Порошок для HGC-капсул	1,2	A	-	-	0,3	A
Порошок для НРМС-капсул	1,7	A	-	-	0,6	A

**Продукты распада (DP) и цвет (CL)**

↓ Суспензия \* Прозрачный раствор после теста в утяжеленном режиме

- Тест не выполнен A Без изменения

B Незначительное обесцвечивание C Умеренное обесцвечивание

D Сильное обесцвечивание

DP анализировали с помощью HPLC. Их рассчитывали как % площади продуктов или относительно внешних стандартов.

НРМС=гидроксипропилметилцеллюлоза

HGC=твердая желатиновая капсула

**Данные растворимости соединения A**

Параметр	Физические формы		
	Свободная	Свободная	4-

Параметр	Физическая форма соединения А					
	форма, модификация А		форма, аморфная		гидроксibenзоат	
ID партии или образца	Соединение А -		Соединение А -		Соединение А	
<b>Растворимость (в мг/мл после уравнивания при 25°C в течение 24 ч, целевая концентрация 20 мг/10 мл, конечный pH и XRPD твердых остатков, при необходимости использовали 0,45-мкм PVDF-мембрану для разделения)</b>						
	Раств.	XRPD	Раств.	XRPD	Раств.	XRPD
	. (pH)		. (pH)		. (pH)	
pH 1,2, 100 мМ HCl	>2, (1,16)	//	>2, (1,19)	//	>2, (1,18)	//
pH 3,0, 50 мМ цитратный буфер	>2, (3,10)	//	>2, (3,13)	//	>2, (3,12)	//
pH 4,7, 50 мМ ацетатный буфер	>2, (4,86)	//	>2, (4,89)	//	>2, (4,78)	//
pH 6,8, 50 мМ фосфатный буфер	>2, (6,95)	//	>2, (6,97)	//	>2, (6,75)	//
pH 6,8, 50 мМ фосфатный буфер с 50 мМ таурохолата Na	>2, (6,91)	//	>2, (6,87)	//	>2, (6,72)	//
SGF pH 2,0	>2, (2,39)	//	>2, (2,37)	//	>2, (2,36)	//
FaSSIF V2 pH 6,5	~2, (8,07)	//	>2, (7,98)	//	>2, (6,55)	//
FeSSIF V2 pH 5,8	>2, (5,98)	//	>2, (5,93)	//	>2, (5,86)	//
Вода	0,27, (9,12)	Без изменени й	0,28, (9,26)	Без изменени й	>2, (7,66)	//

Пояснение “-”: не проводили

“//”: не проводили, поскольку вещество слишком растворимо в среде

<b>Термические свойства</b>			
XRPD (кристалличность) После нагревания и охлаждения	Высокая	Аморфная	Высокая
DSC	T <sub>g</sub> =95,6°C	-	Плавление/разложение
<b>Гигроскопичность</b>			
Потери при высушивании методом TGA [%] Через 1 день при 92% RH	0,4% (110°C)	1,1% (119°C)	0,5% (200°C)
Потери при высушивании методом TGA [%] Через 1 день при 80% RH	1,0% (110°C)	2,5% (119°C)	0,7% (200°C)
XRPD	Без изменений	Без изменений	Без изменений
Потери при высушивании методом TGA [%]	0,7% (110°C)	2,0% (119°C)	0,6% (200°C)
XRPD	Без изменений	Без изменений	Без изменений
	<b>Свободная форма, модификация А</b>	<b>Свободная форма, аморфная</b>	<b>4-гидроксibenзоат</b>

#### Свойства соединения А

- Тест не выполнен

#### Сущность выбора свободной формы

Свободную форму (также известную как "Модификация А") выбирали для разработки, поскольку она демонстрирует отличные свойства в аспектах кристалличности, растворимости, стабильности и полиморфного поведения. Кроме того, поскольку противоион отсутствует, выбор противоиона не вызывает опасений по поводу безопасности.

4-Гидроксibenзоатная соль также обладала отличными свойствами в аспектах кристалличности, растворимости, стабильности и полиморфного поведения. Однако она не была выбрана для разработки из-за недостаточного количества данных о безопасности противоиона.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида (**соединение В**) или ее фармацевтически приемлемые сольват и/или соль.

2. Кристаллическая форма 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида (**соединение А**) или ее фармацевтически приемлемые сольват и/или соль.

3. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в форме сукцинатной соли.

4. Кристаллическая форма по п. 3, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$11,93^\circ \pm 0,2^\circ$
$13,26^\circ \pm 0,2^\circ$
$13,77^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,12^\circ \pm 0,2^\circ$
$16,99^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,39^\circ \pm 0,2^\circ$
$19,92^\circ \pm 0,2^\circ$
$20,73^\circ \pm 0,2^\circ$
$21,06^\circ \pm 0,2^\circ$
$23,45^\circ \pm 0,2^\circ$
$24,11^\circ \pm 0,2^\circ$
$26,37^\circ \pm 0,2^\circ$
$26,66^\circ \pm 0,2^\circ$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $13,26^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,99^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,92^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $26,66^\circ \pm 0,2^\circ$ .

5. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 4, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 1, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

6. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-5, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 2.

7. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-6, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 3.

8. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в форме малатной

соли.

9. Кристаллическая форма по п. 8, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, 13 или более, например, всех 14 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$12,28^\circ \pm 0,2^\circ$
$13,13^\circ \pm 0,2^\circ$
$13,86^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,04^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,88^\circ \pm 0,2^\circ$
$16,91^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,52^\circ \pm 0,2^\circ$
$19,63^\circ \pm 0,2^\circ$
$20,49^\circ \pm 0,2^\circ$
$21,24^\circ \pm 0,2^\circ$
$23,52^\circ \pm 0,2^\circ$
$26,26^\circ \pm 0,2^\circ$
$26,61^\circ \pm 0,2^\circ$
$27,76^\circ \pm 0,2^\circ$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $13,86^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,91^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,63^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $23,52^\circ \pm 0,2^\circ$ .

10. Кристаллическая форма по п. 8 или п. 9, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 4, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

11. Кристаллическая форма по любому из пп. 8-10, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 5.

12. Кристаллическая форма по любому из пп. 8-11, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 6.

13. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в форме лактатной соли.

14. Кристаллическая форма по п. 13, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
--------------------

10,50° ±0,2°
13,37° ±0,2°
14,62° ±0,2°
16,13° ±0,2°
16,62° ±0,2°
18,07° ±0,2°
21,25° ±0,2°
22,41° ±0,2°
22,63° ±0,2°
22,76° ±0,2°
23,79° ±0,2°
26,84° ±0,2°
30,91° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 10,50°±0,2°, 13,37°±0,2°, 18,07°±0,2° и 22,41°±0,2°.

15. Кристаллическая форма по п. 13 или п. 14, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 7, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

16. Кристаллическая форма по любому из пп. 13-15, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 8.

17. Кристаллическая форма по любому из пп. 13-16, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 9.

18. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в форме бензоатной соли.

19. Кристаллическая форма по п. 18, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях 2θ (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях 2θ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол (2θ)
5,47° ±0,2°
8,71° ±0,2°
10,30° ±0,2°
10,92° ±0,2°
12,01° ±0,2°
12,24° ±0,2°
13,79° ±0,2°
14,51° ±0,2°
20,50° ±0,2°
21,87° ±0,2°
23,23° ±0,2°

29,19° ±0,2°
31,06° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 5,47°±0,2°, 10,92°±0,2°, 12,24°±0,2° и 21,87°±0,2°.

20. Кристаллическая форма по п. 18 или п. 19, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 10, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

21. Кристаллическая форма по любому из пп. 18-20, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 11.

22. Кристаллическая форма по любому из пп. 18-21, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 12.

23. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в форме глутаматной соли.

24. Кристаллическая форма по п. 23, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях 2θ (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, всех 11 значениях 2θ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол (2θ)
13,33° ±0,2°
13,77° ±0,2°
14,96° ±0,2°
18,02° ±0,2°
18,40° ±0,2°
20,02° ±0,2°
21,15° ±0,2°
23,69° ±0,2°
24,02° ±0,2°
24,79° ±0,2°
26,77° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 13,33°±0,2°, 14,96°±0,2°, 20,02°±0,2° и 26,77°±0,2°.

25. Кристаллическая форма по п. 23 или п. 24, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 13, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

26. Кристаллическая форма по любому из пп. 23-25, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 14.

27. Кристаллическая форма по любому из пп. 23-26, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 15.

28. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в форме малеатной соли.

29. Кристаллическая форма по п. 28, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, всех 12 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$12,80^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,22^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,57^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,35^\circ \pm 0,2^\circ$
$16,11^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,71^\circ \pm 0,2^\circ$
$21,38^\circ \pm 0,2^\circ$
$22,92^\circ \pm 0,2^\circ$
$23,88^\circ \pm 0,2^\circ$
$24,39^\circ \pm 0,2^\circ$
$25,51^\circ \pm 0,2^\circ$
$28,61^\circ \pm 0,2^\circ$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $12,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,57^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,11^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $17,71^\circ \pm 0,2^\circ$ .

30. Кристаллическая форма по п. 28 или п. 29, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 16, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

31. Кристаллическая форма по любому из пп. 28-30, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 17.

32. Кристаллическая форма по любому из пп. 28-31, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 18.

33. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в форме малонатной соли.

34. Кристаллическая форма по п. 33, характеризующаяся порошковой рентгеновской

дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$9,68^\circ \pm 0,2^\circ$
$13,90^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,31^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,20^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,28^\circ \pm 0,2^\circ$
$18,29^\circ \pm 0,2^\circ$
$21,20^\circ \pm 0,2^\circ$
$21,94^\circ \pm 0,2^\circ$
$22,23^\circ \pm 0,2^\circ$
$23,63^\circ \pm 0,2^\circ$
$24,07^\circ \pm 0,2^\circ$
$28,07^\circ \pm 0,2^\circ$
$29,17^\circ \pm 0,2^\circ$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $9,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,20^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $21,94^\circ \pm 0,2^\circ$ .

35. Кристаллическая форма по п. 33 или п. 34, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 19, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

36. Кристаллическая форма по любому из пп. 33-35, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 20.

37. Кристаллическая форма по любому из пп. 33-36, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 21.

38. Кристаллическая форма по п. 33, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$12,25^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,01^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,23^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,59^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,91^\circ \pm 0,2^\circ$
$19,28^\circ \pm 0,2^\circ$
$20,55^\circ \pm 0,2^\circ$

22,53° ±0,2°
22,89° ±0,2°
23,42° ±0,2°
24,08° ±0,2°
24,59° ±0,2°
27,45° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 12,25°±0,2°, 17,91°±0,2°, 19,28°±0,2° и 24,08°±0,2°.

39. Кристаллическая форма по п. 33 или п. 38, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 22, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

40. Кристаллическая форма по любому из пп. 33, 38 и 39, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 23.

41. Кристаллическая форма по любому из пп. 33 и 38-40, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 24.

42. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в форме мезилатной соли.

43. Кристаллическая форма по п. 42, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях 2θ (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях 2θ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол (2θ)
12,99° ±0,2°
13,76° ±0,2°
15,78° ±0,2°
16,46° ±0,2°
16,91° ±0,2°
17,42° ±0,2°
18,18° ±0,2°
18,99° ±0,2°
20,40° ±0,2°
21,13° ±0,2°
22,42° ±0,2°
23,32° ±0,2°
23,57° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 13,76°±0,2°, 15,78°±0,2°, 16,46°±0,2° и 18,18°±0,2°.

44. Кристаллическая форма по п. 42 или п. 43, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 25, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

45. Кристаллическая форма по любому из пп. 42-44, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 26.

46. Кристаллическая форма по любому из пп. 42-45, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 27.

47. Кристаллическая форма по п. 1, где **соединение В** находится в свободной форме.

48. Кристаллическая форма по п. 47, где **соединение В** находится в форме сольвата свободной формы **соединения В** с 2-метил-2-бутанолом.

49. Кристаллическая форма по п. 47 или п. 48, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при четырех или более значениях  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, 11 или более, например, 12 или более, например, всех 13 значениях  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол ( $2\theta$ )
$5,58^\circ \pm 0,2^\circ$
$7,44^\circ \pm 0,2^\circ$
$9,66^\circ \pm 0,2^\circ$
$10,85^\circ \pm 0,2^\circ$
$11,31^\circ \pm 0,2^\circ$
$13,79^\circ \pm 0,2^\circ$
$14,76^\circ \pm 0,2^\circ$
$15,56^\circ \pm 0,2^\circ$
$17,76^\circ \pm 0,2^\circ$
$19,44^\circ \pm 0,2^\circ$
$22,42^\circ \pm 0,2^\circ$
$25,71^\circ \pm 0,2^\circ$
$26,18^\circ \pm 0,2^\circ$

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ , и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $5,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,66^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,56^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $19,44^\circ \pm 0,2^\circ$ .

50. Кристаллическая форма по любому из пп. 47-49, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 28, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны  $1,54060 \text{ \AA}$ .

51. Кристаллическая форма по любому из пп. 47-50, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 29.

52. Кристаллическая форма по любому из пп. 47-51, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 30.

53. Кристаллическая форма по п. 2, где **соединение А** представляет собой свободную форму **соединения А** или его сольват.

54. Кристаллическая форма по п. 53, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более значений  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, все десять значений  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол
7,00 ° ±0,2°
9,21 ° ±0,2°
10,98 ° ±0,2°
16,06 ° ±0,2°
17,24 ° ±0,2°
17,82 ° ±0,2°
19,25 ° ±0,2°
21,80 ° ±0,2°
22,84 ° ±0,2°
24,69 ° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 7,00°±0,2°, 9,21°±0,2°, 10,98°±0,2° и 21,80°±0,2°.

55. Кристаллическая форма по п. 53 или п. 54, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 31, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

56. Кристаллическая форма по любому из пп. 53-55, где **соединение А** представляет собой сольват свободной формы **соединения А**.

57. Кристаллическая форма по любому из пп. 53-56, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 32.

58. Кристаллическая форма по любому из пп. 53-57, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 33.

59. Кристаллическая форма по п. 2, где **соединение А** находится в форме 4-гидроксibenзоатной соли.

60. Кристаллическая форма по п. 59, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более значений  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, 10 или более, например, все 11 значений  $2\theta$ ), выбранных из группы,

состоящей из:

Угол
9,28 ° ±0,2°
10,98 ° ±0,2°
11,78 ° ±0,2°
15,00 ° ±0,2°
15,71 ° ±0,2°
16,79 ° ±0,2°
18,57 ° ±0,2°
20,00 ° ±0,2°
22,02 ° ±0,2°
24,09 ° ±0,2°
24,98 ° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при 10,98°±0,2°, 11,78°±0,2°, 16,79°±0,2° и 20,00°±0,2°.

61. Кристаллическая форма по п. 59 или п. 60, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 34, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

62. Кристаллическая форма по любому из пп. 59-61, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 35.

63. Кристаллическая форма по любому из пп. 59-62, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 36.

64. Кристаллическая форма по п. 2, где **соединение А** находится в форме 3,4-дигидроксibenзоатной соли.

65. Кристаллическая форма по п. 64, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре или более значений  $2\theta$  (например, 5 или более, например, 6 или более, например, 7 или более, например, 8 или более, например, 9 или более, например, все 10 значений  $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из:

Угол
10,48 ° ±0,2°
11,75 ° ±0,2°
14,62 ° ±0,2°
14,79 ° ±0,2°
15,16 ° ±0,2°
16,27 ° ±0,2°
19,04 ° ±0,2°
19,70 ° ±0,2°
23,41 ° ±0,2°
24,18 ° ±0,2°

где температурой является приблизительно комнатная температура, и используемое

излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å, и предпочтительно где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере пики при  $10,48^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ , приблизительно  $11,75^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,27^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  и  $19,70^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ .

66. Кристаллическая форма по п. 64 или п. 65, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути такой же, что и спектр порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 37, при приблизительно комнатной температуре, где используемое излучение характеризуется длиной волны 1,54060 Å.

67. Кристаллическая форма по любому из пп. 64-66, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 38.

68. Кристаллическая форма по любому из пп. 64-67, характеризующаяся диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), по сути такой же, как показанная на представленной фиг. 39.

69. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

70. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-68 или фармацевтическая композиция по п. 69 для применения в качестве лекарственного препарата.

71. Комбинация, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-68 и одно или несколько терапевтически активных средств.

72. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-68 или фармацевтическая композиция по п. 69 для применения в лечении заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD; или для применения в лечении рака или опухоли, несущих (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ; (ii) одну или несколько мутаций с усечением или делеций NF2/LATS1/LATS2 или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ.

73. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, или способ лечения рака или опухоли, несущих (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ; (ii) одну или несколько мутаций с усечением или делеций NF2/LATS1/LATS2 или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ; причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-68, или фармацевтической композиции по п. 69, или комбинации по п. 71.

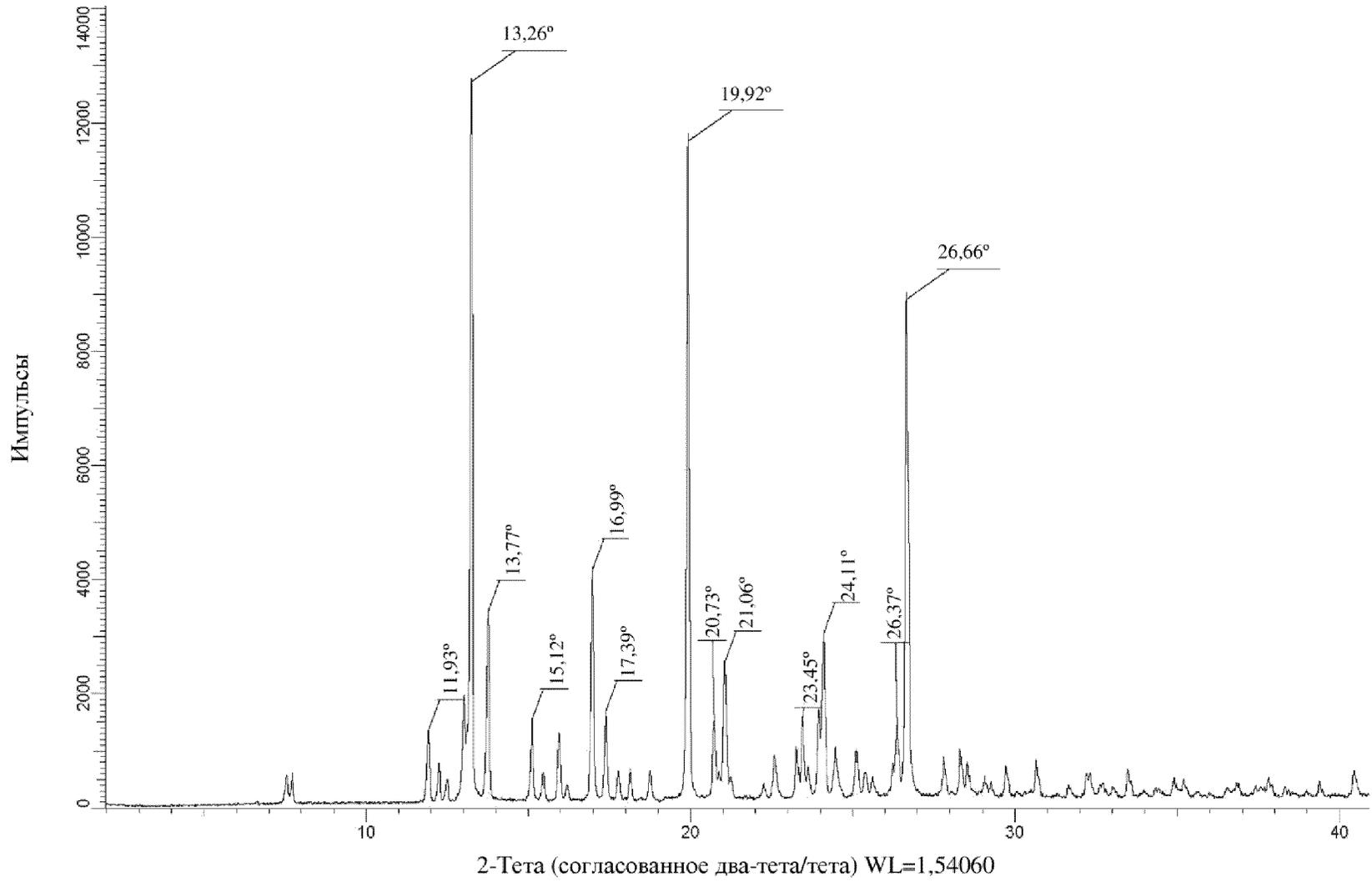
74. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-68 или фармацевтическая композиция по п. 69 для применения в лечении рака, предпочтительно, где рак выбран из рака или опухоли, которые выбраны из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры, перитонеальную мезотелиому, перикардиальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки), карциномы (включая плоскоклеточный рак шейки матки, рак эндометрия, плоскоклеточный рак пищевода,

аденокарциному пищевода, уротелиальный рак мочевого пузыря и плоскоклеточный рак кожи), поромы (доброкачественной поромы), порокарциномы (включая злокачественную порокарциному), супратенториальной эпендимомы (включая супратенториальную эпендимому у детей), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (ЕНЕ), эпендимальной опухоли, солидной опухоли, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака (включая колоректальную карциному), меланомы, рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени (включая гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гепатобластому), нейробластомы, шванномы, рака почки, саркомы (включая рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), остеосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы (UPS), саркому Капоши, саркому мягких тканей и редкую саркому мягких тканей), рака кости, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, менингиомы и рака головы и шеи (включая плоскоклеточный рак головы и шеи).

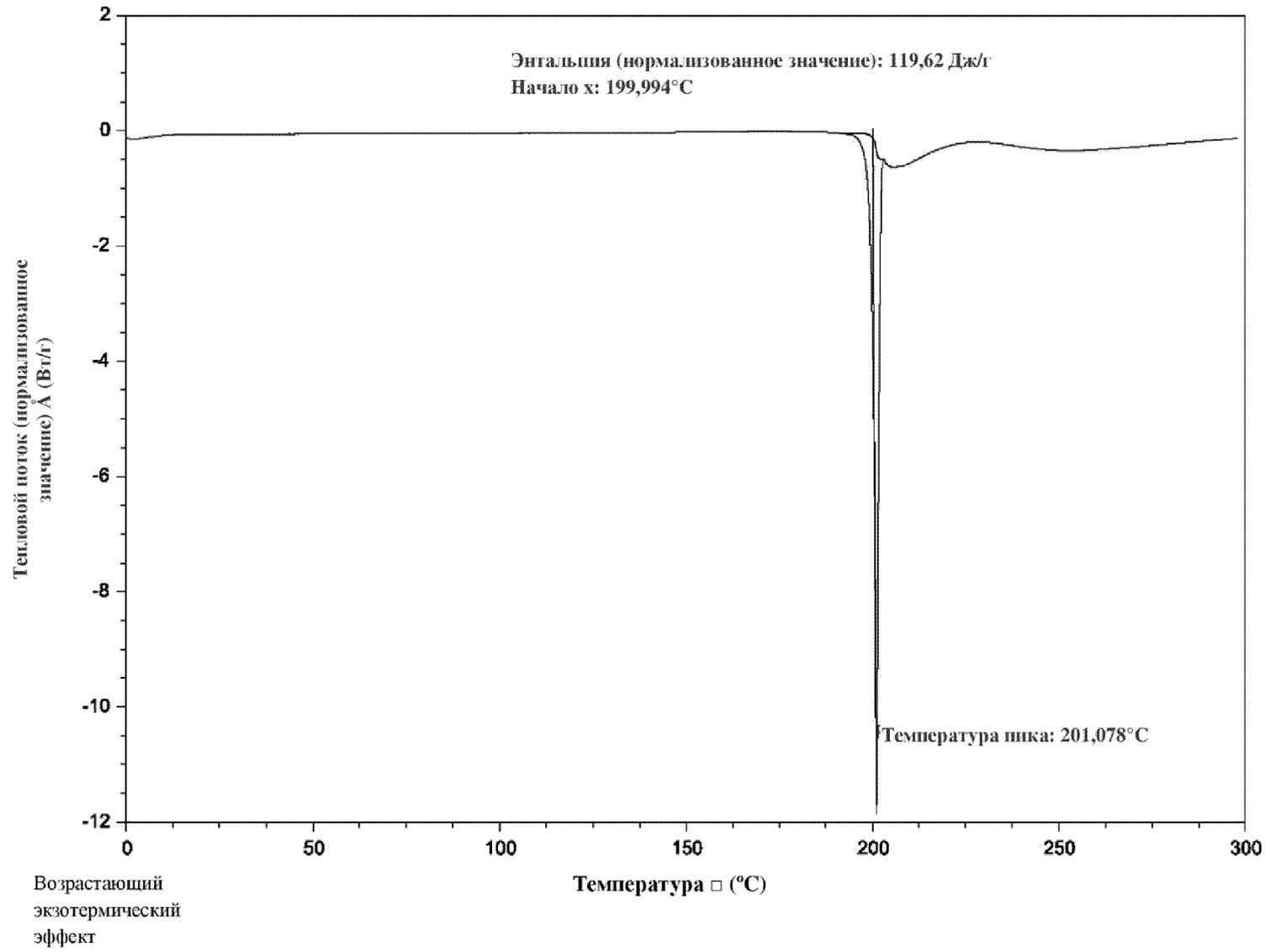
75. Способ по п. 73, где рак, заболевание или состояние, обусловленное опухолью, выбраны из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры, перитонеальную мезотелиому, перикардальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки), карциномы (включая плоскоклеточный рак шейки матки, рак эндометрия, плоскоклеточный рак пищевода, аденокарциному пищевода, уротелиальный рак мочевого пузыря и плоскоклеточный рак кожи), поромы (доброкачественной поромы), порокарциномы (включая злокачественную порокарциному), супратенториальной эпендимомы (включая супратенториальную эпендимому у детей), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (ЕНЕ), эпендимальной опухоли, солидной опухоли, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака (включая колоректальную карциному), меланомы, рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени (включая гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гепатобластому), нейробластомы, шванномы, рака почки, саркомы (включая рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), остеосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы (UPS), саркому Капоши, саркому мягких тканей и редкую саркому мягких тканей), рака кости, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, менингиомы и рака головы и шеи (включая плоскоклеточный рак головы и шеи).

По доверенности

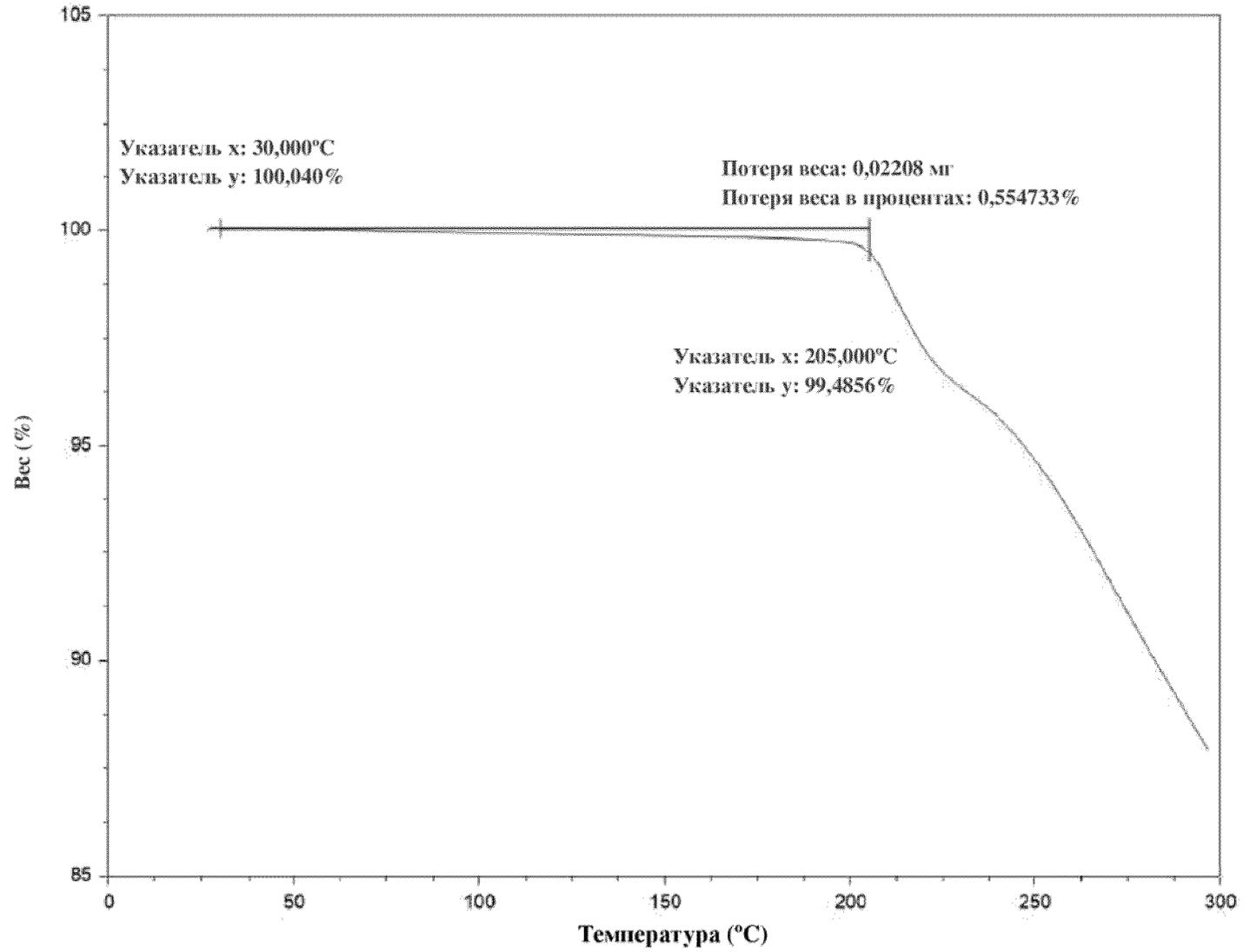
ФИГ. 1



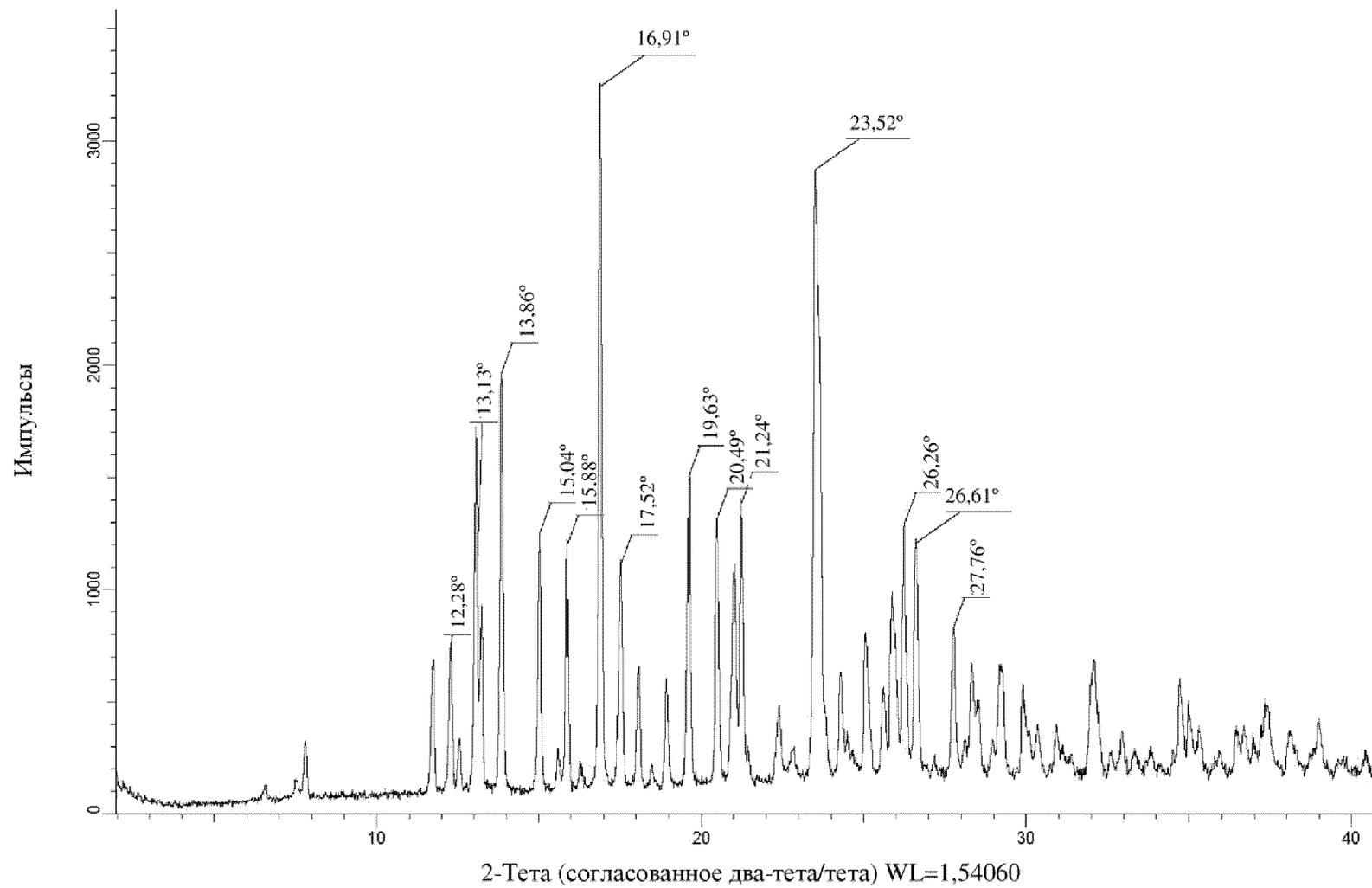
ФИГ. 2



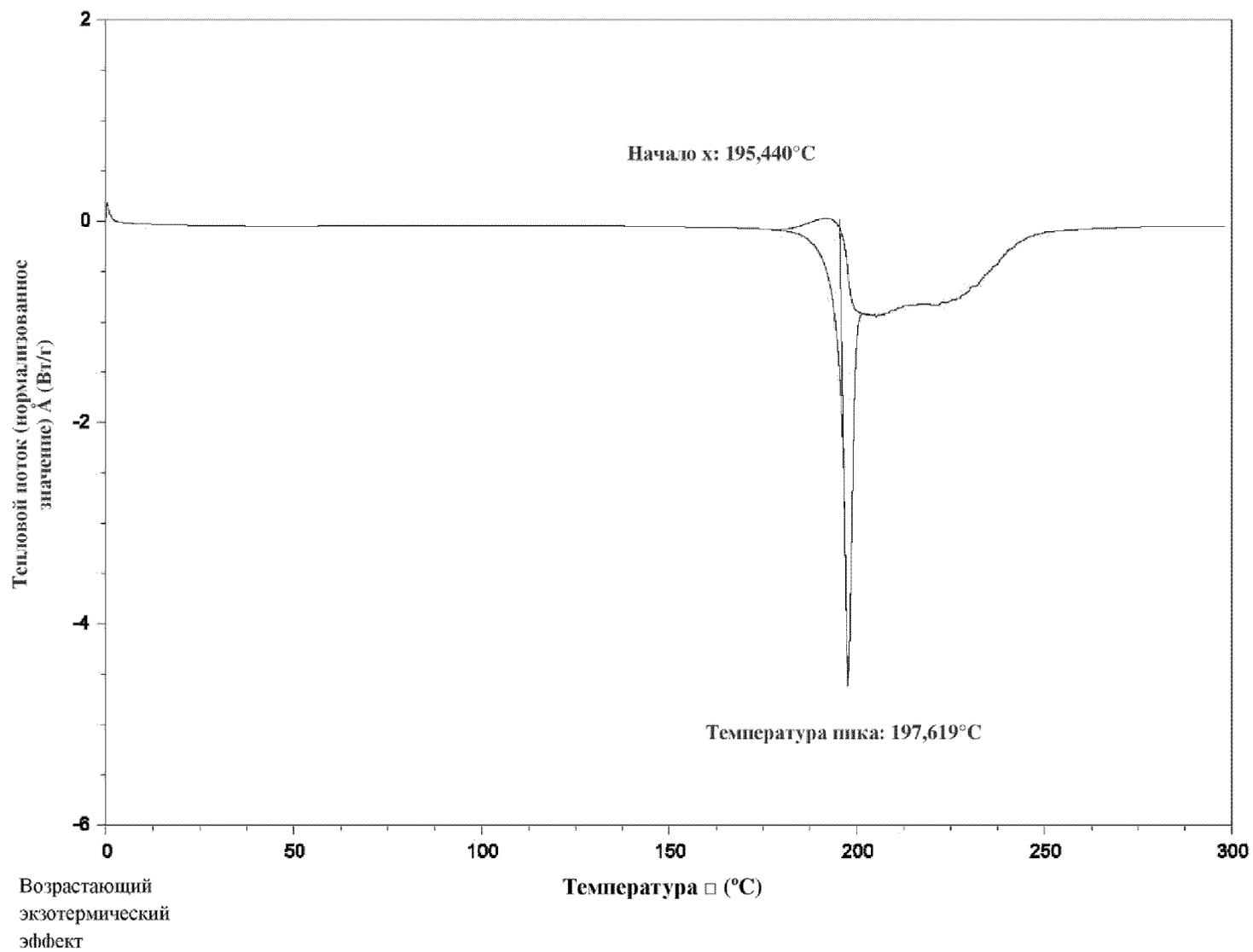
ФИГ. 3



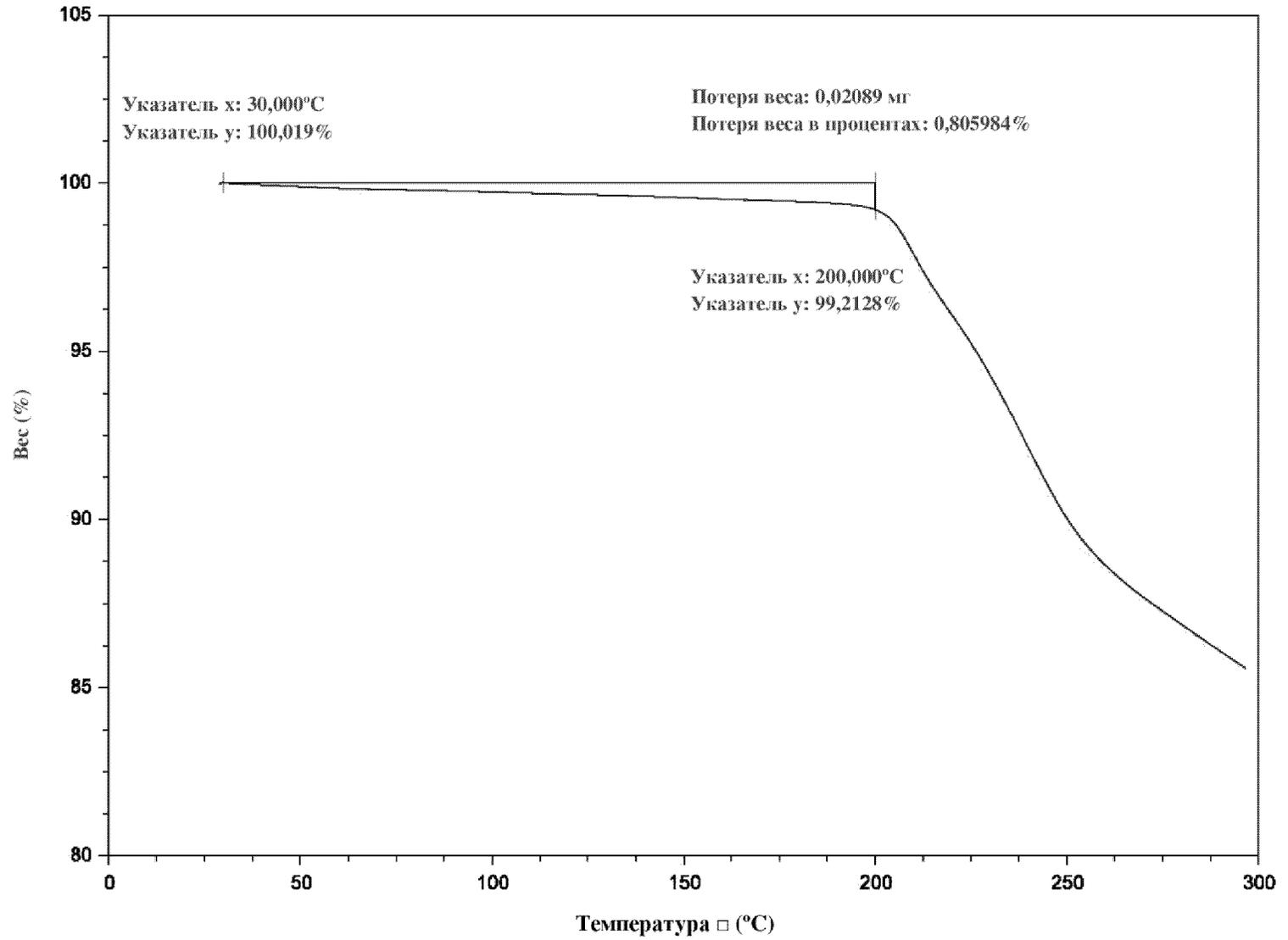
ФИГ. 4



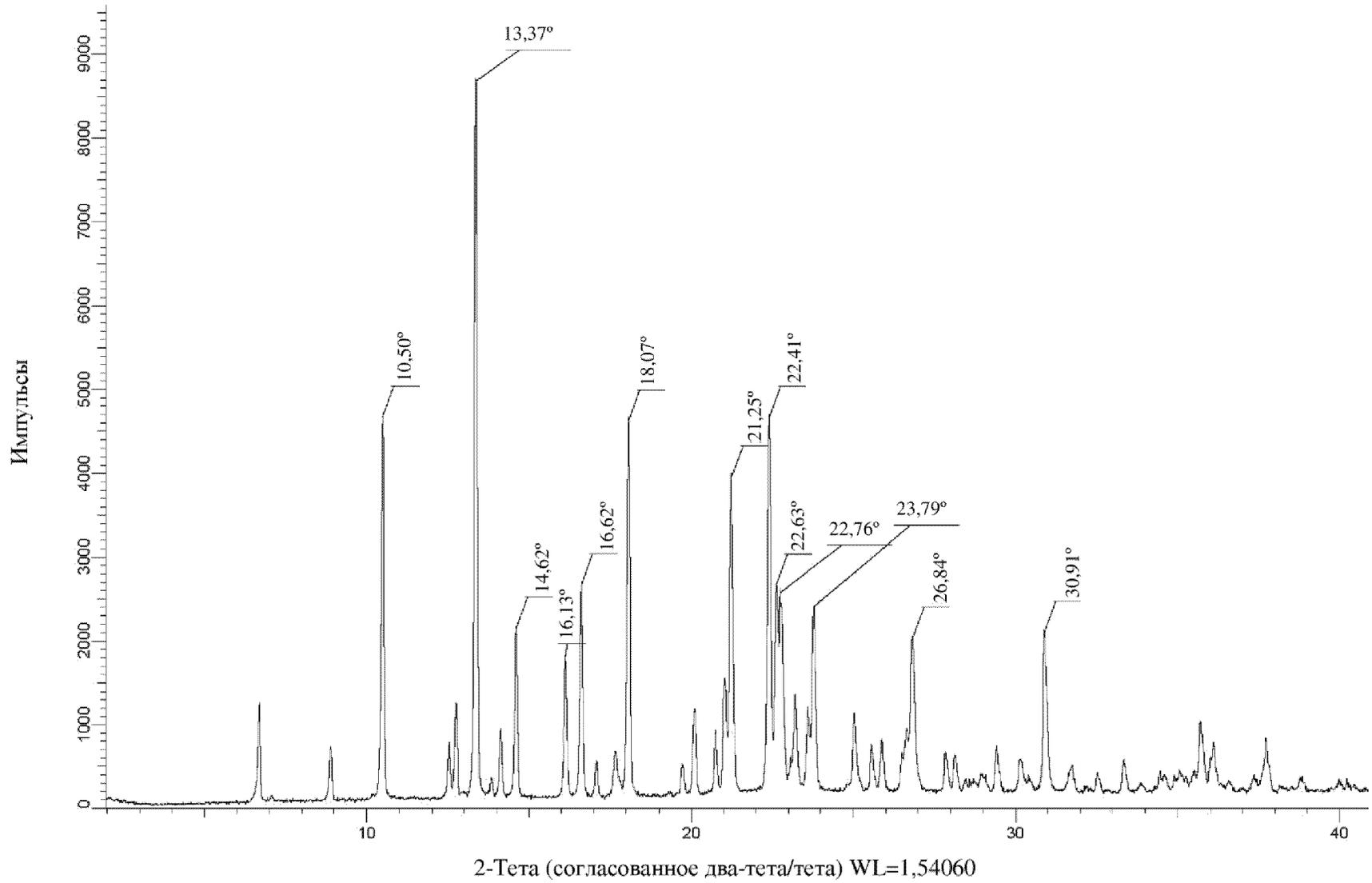
ФИГ. 5



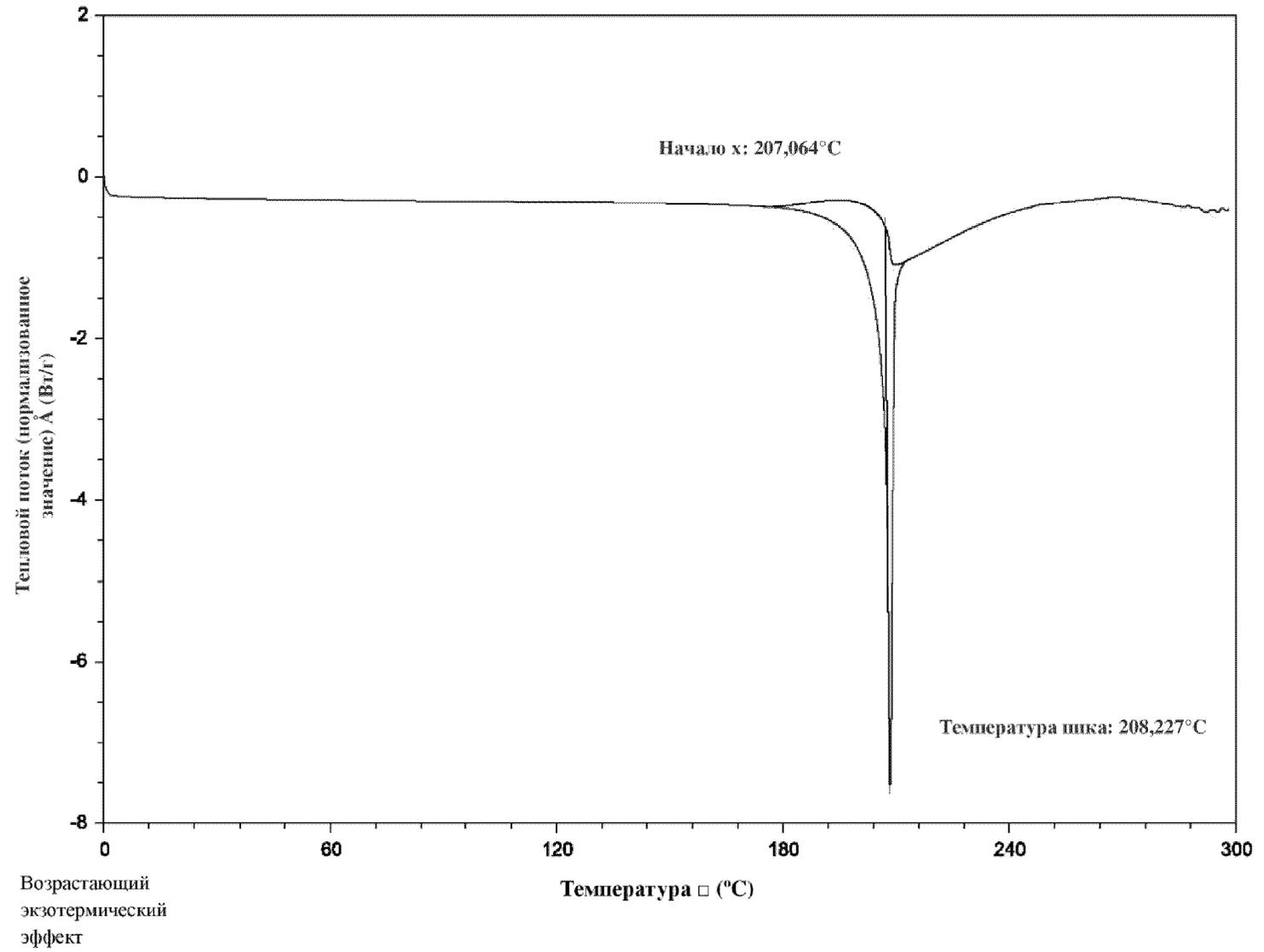
ФИГ. 6



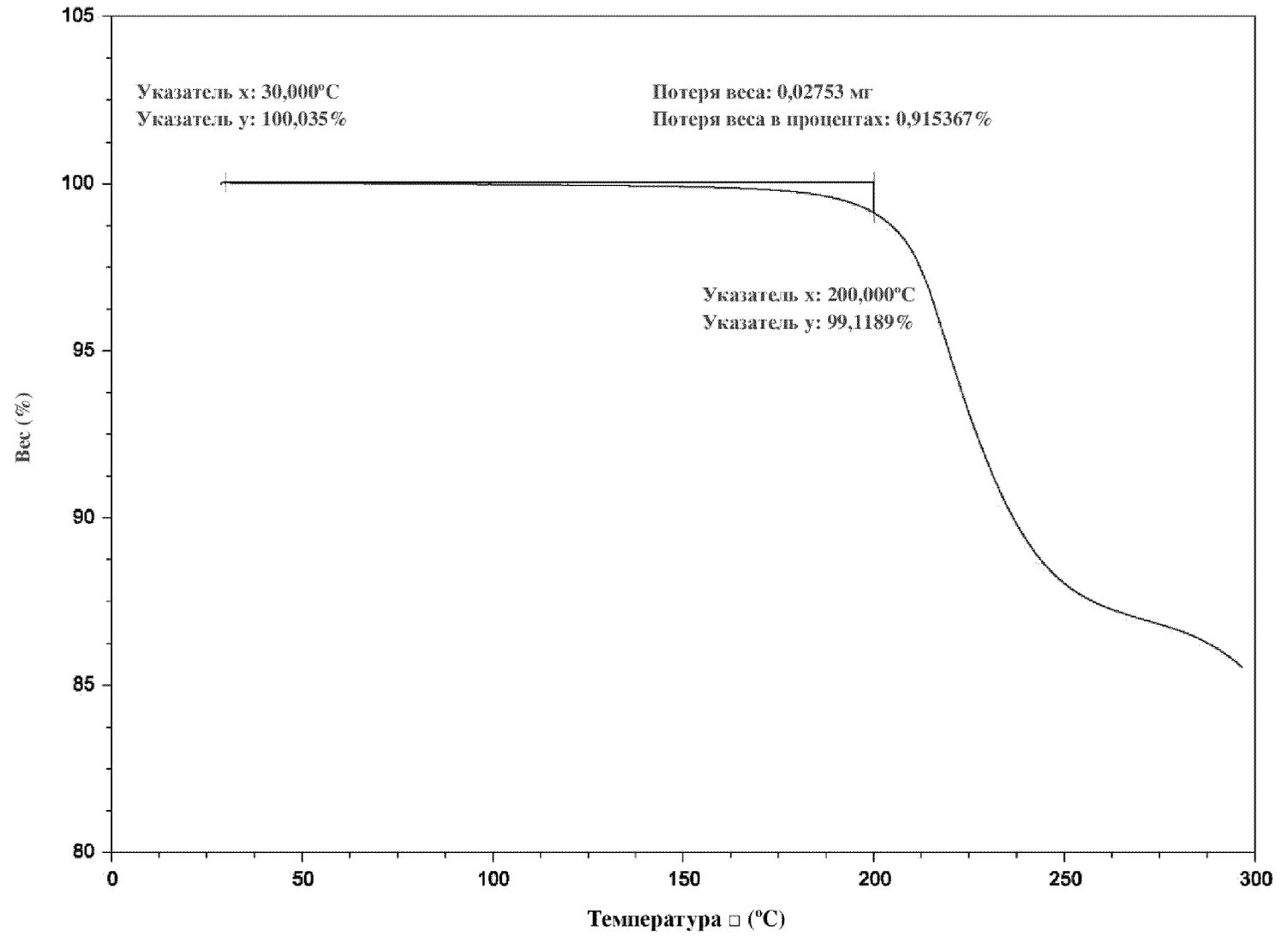
ФИГ. 7



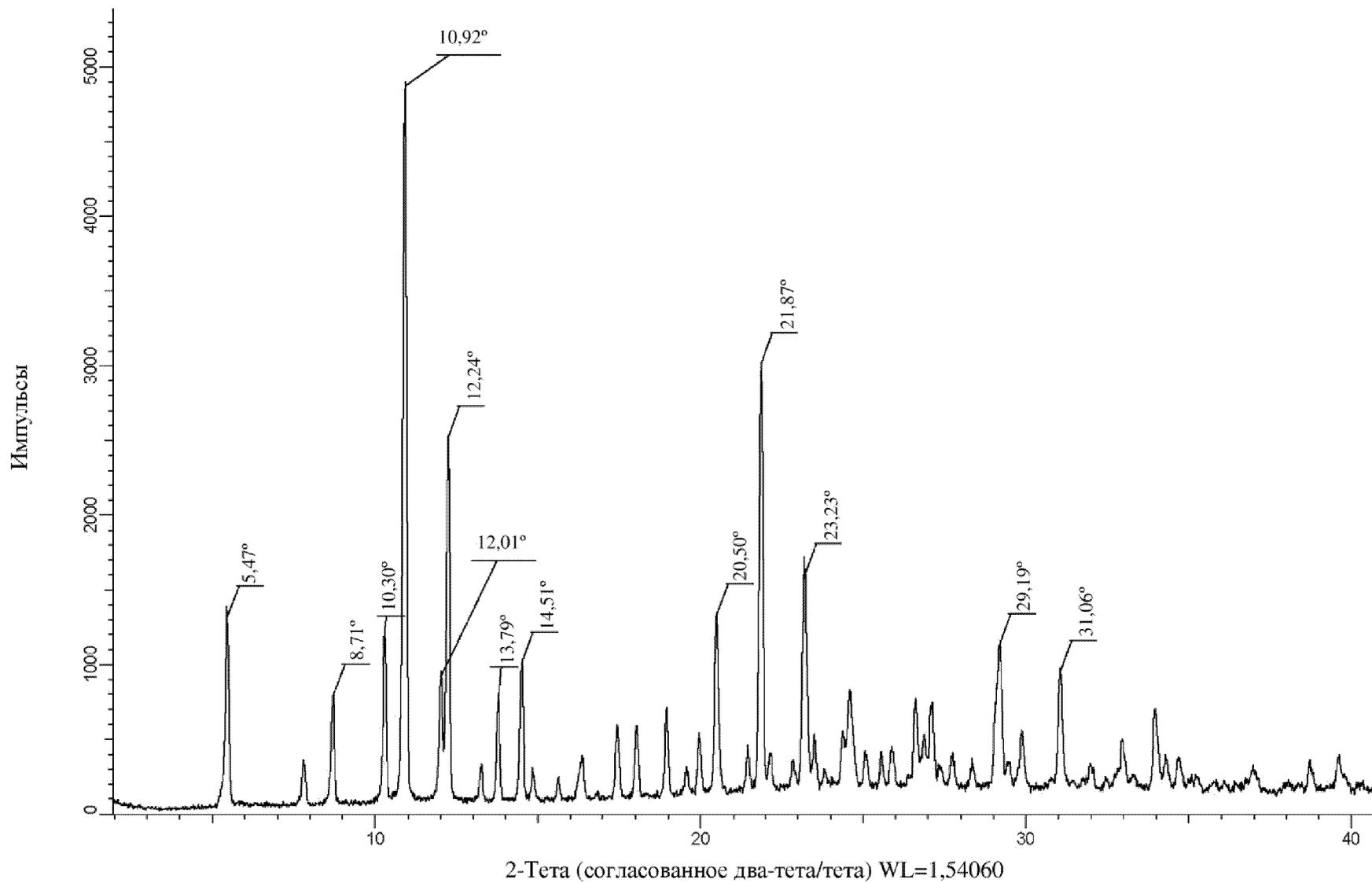
ФИГ. 8



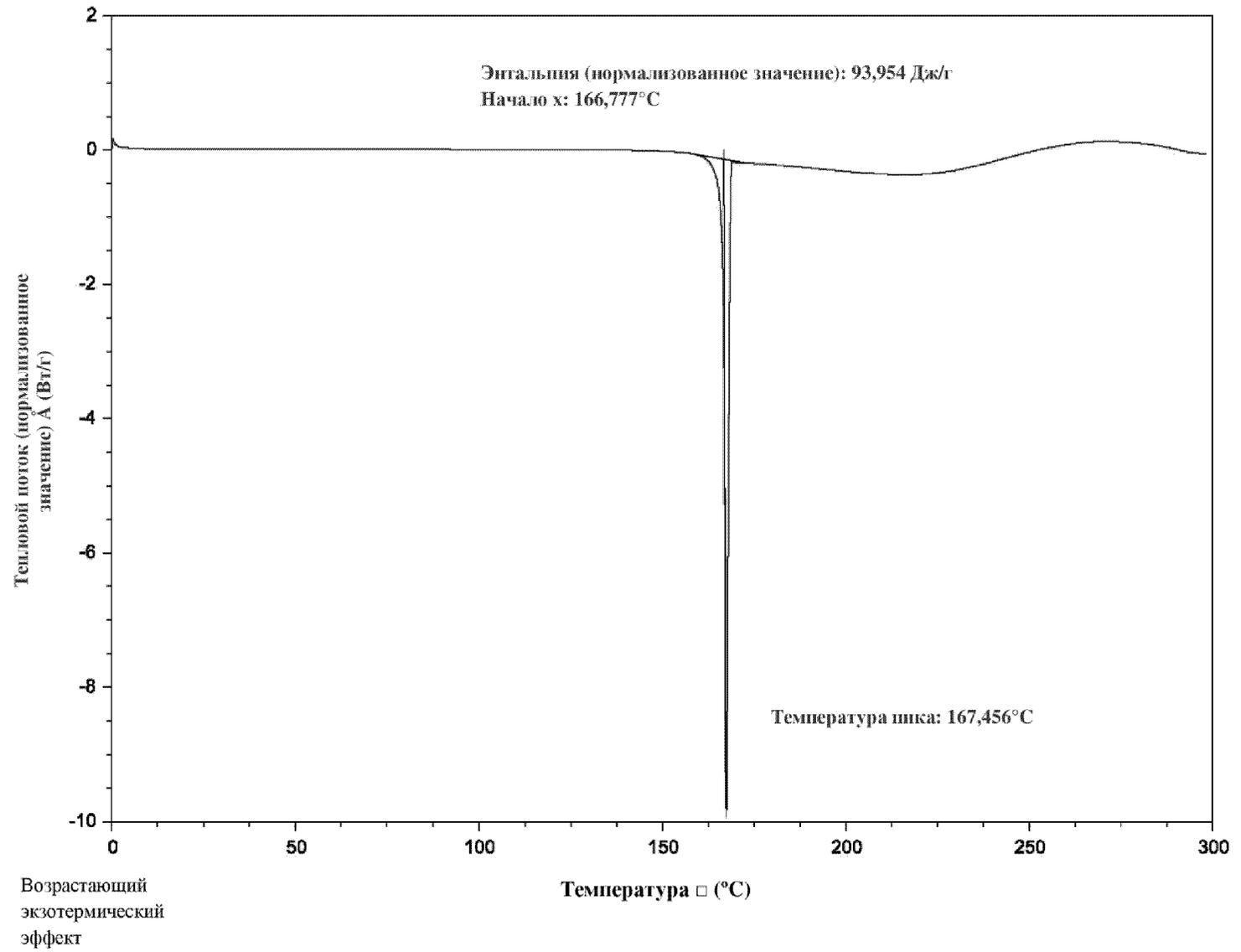
ФИГ. 9



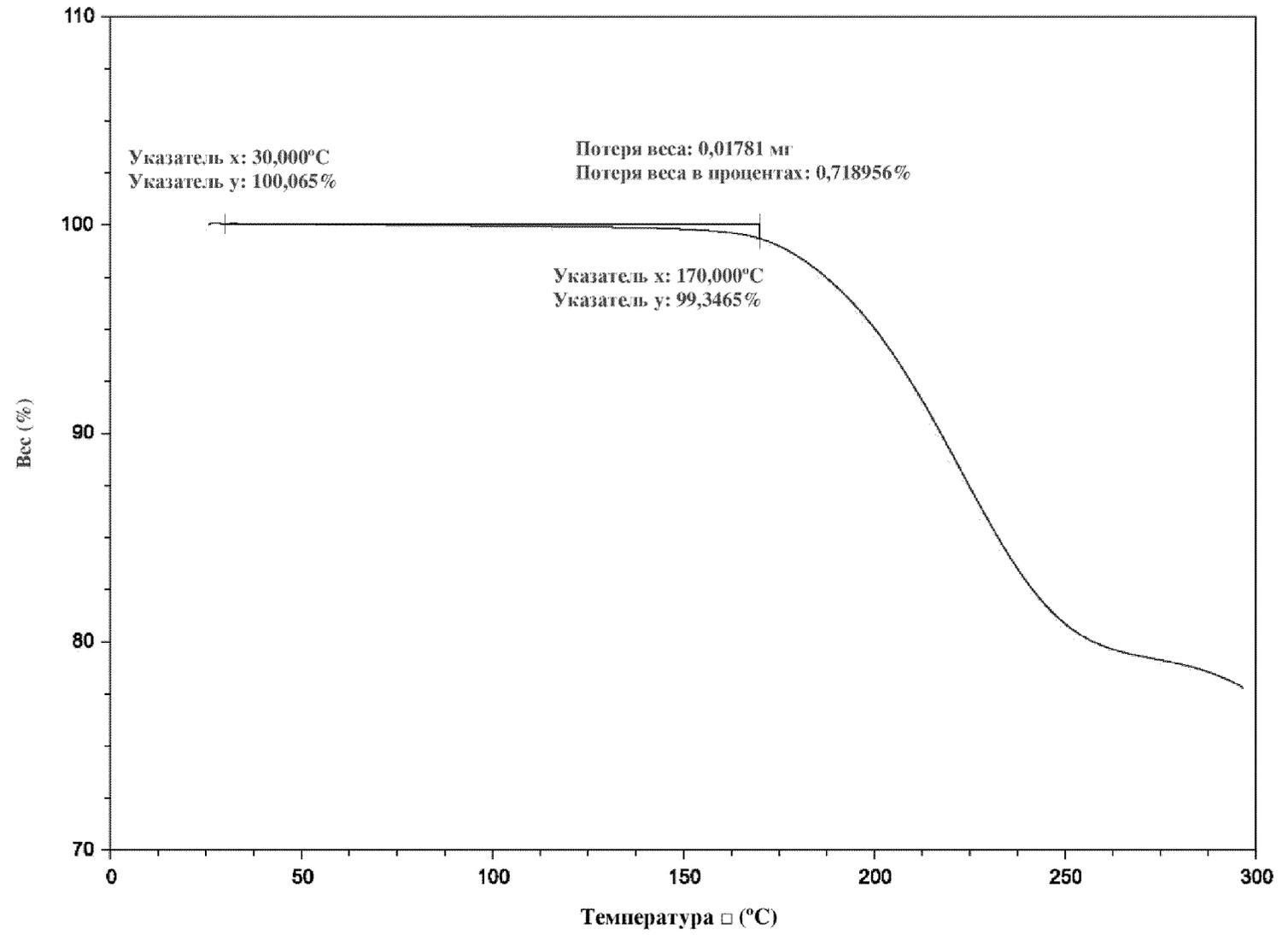
ФИГ. 10



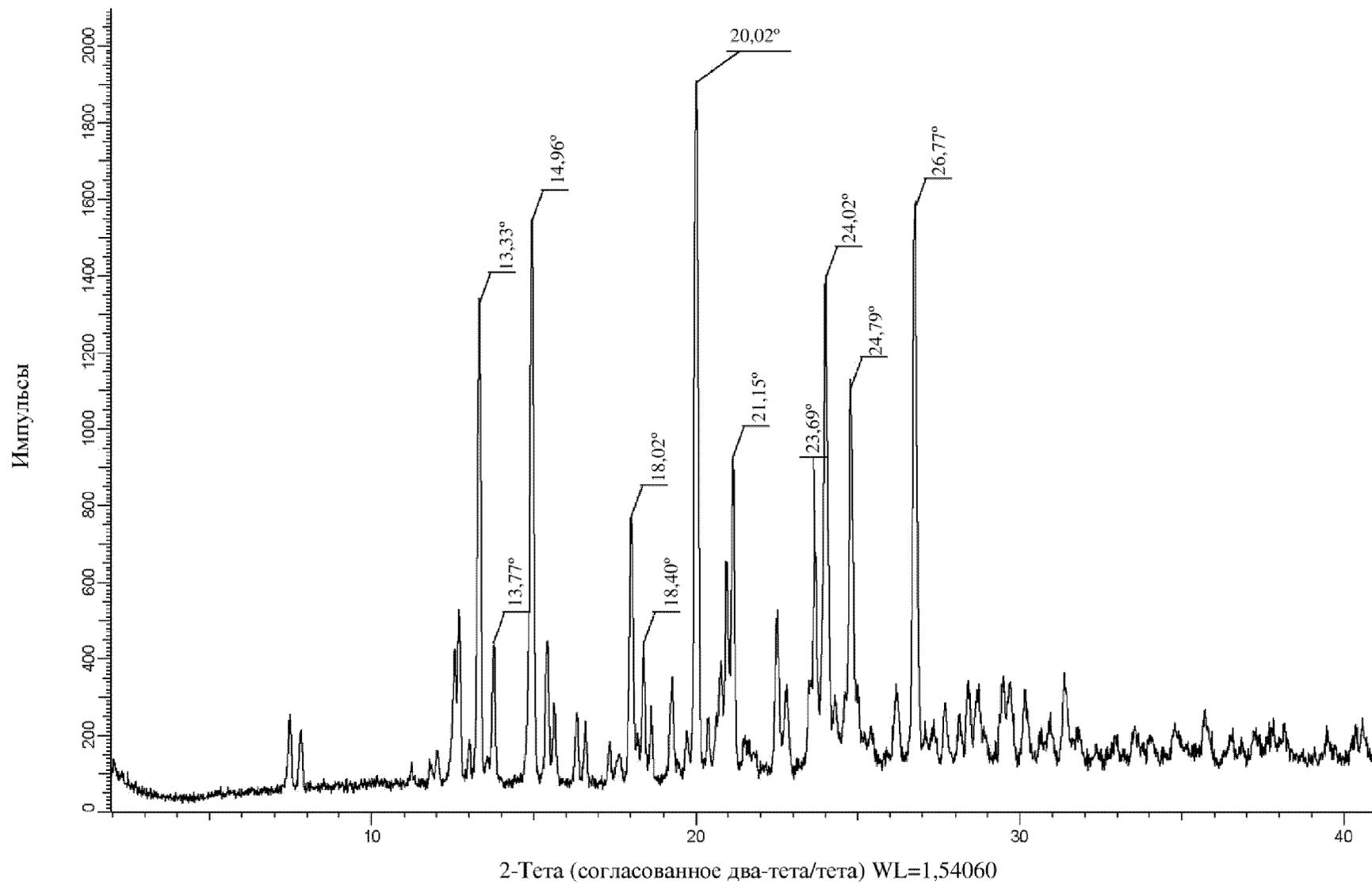
ФИГ. 11



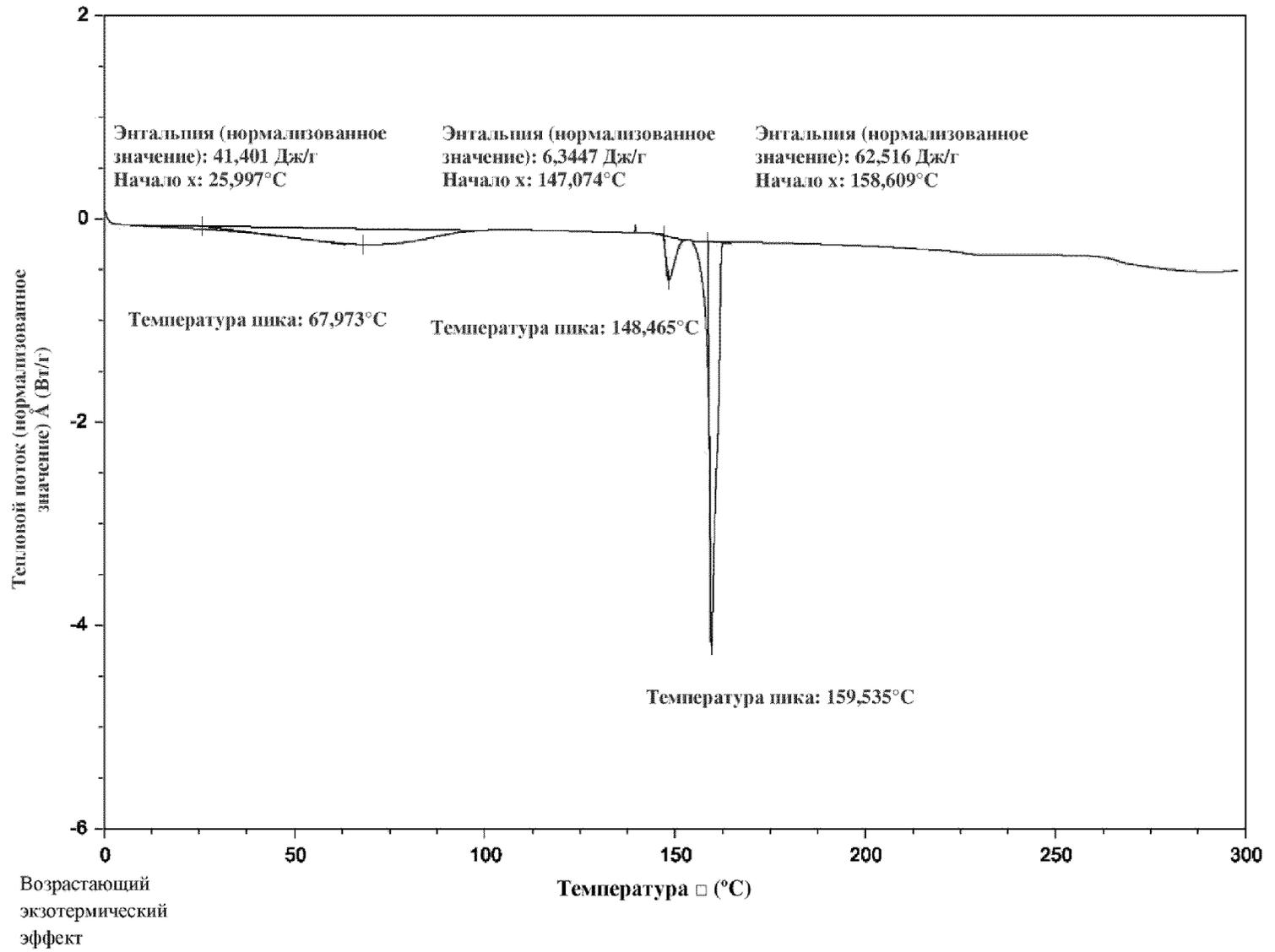
ФИГ. 12



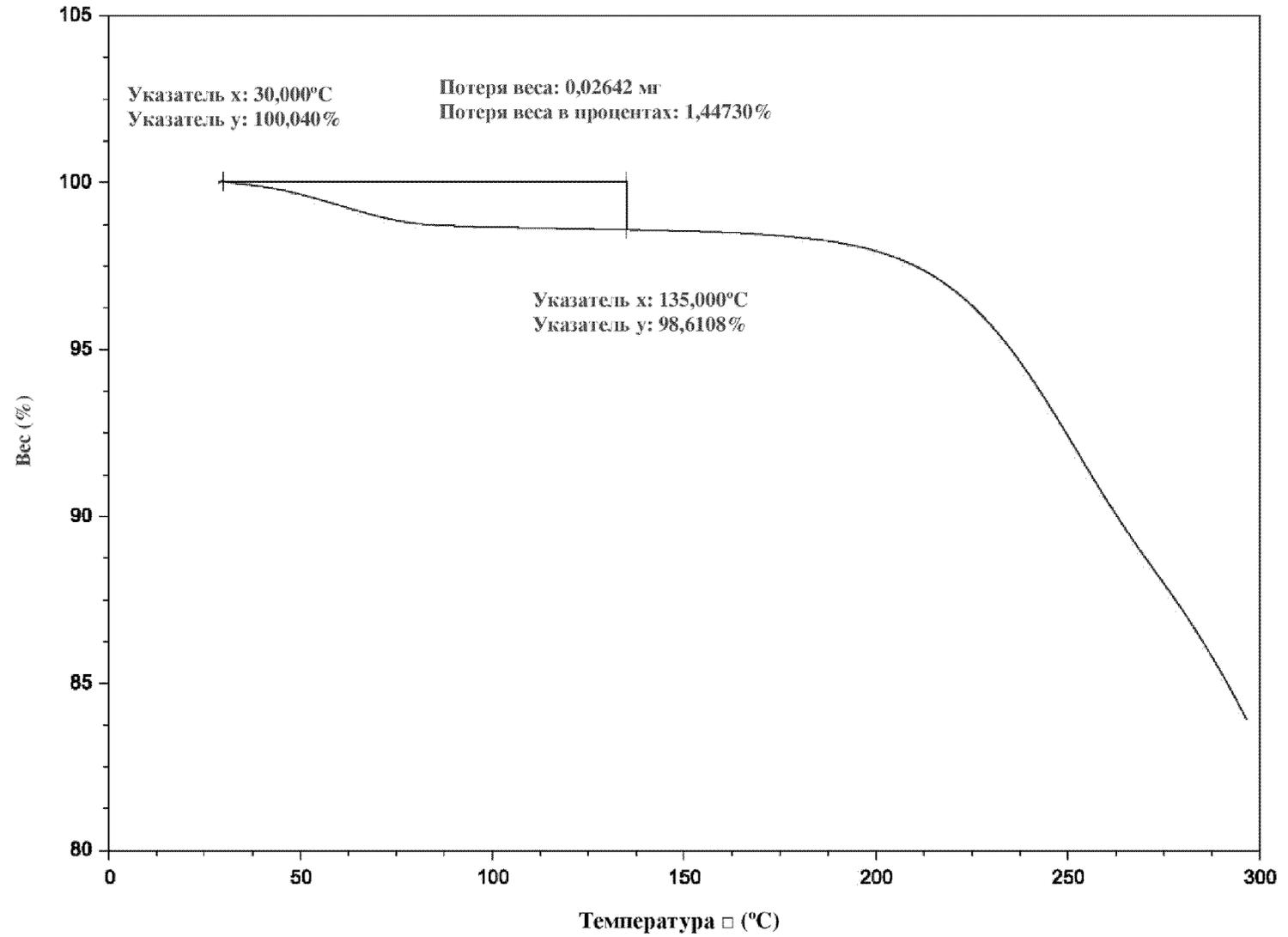
ФИГ. 13



ФИГ. 14

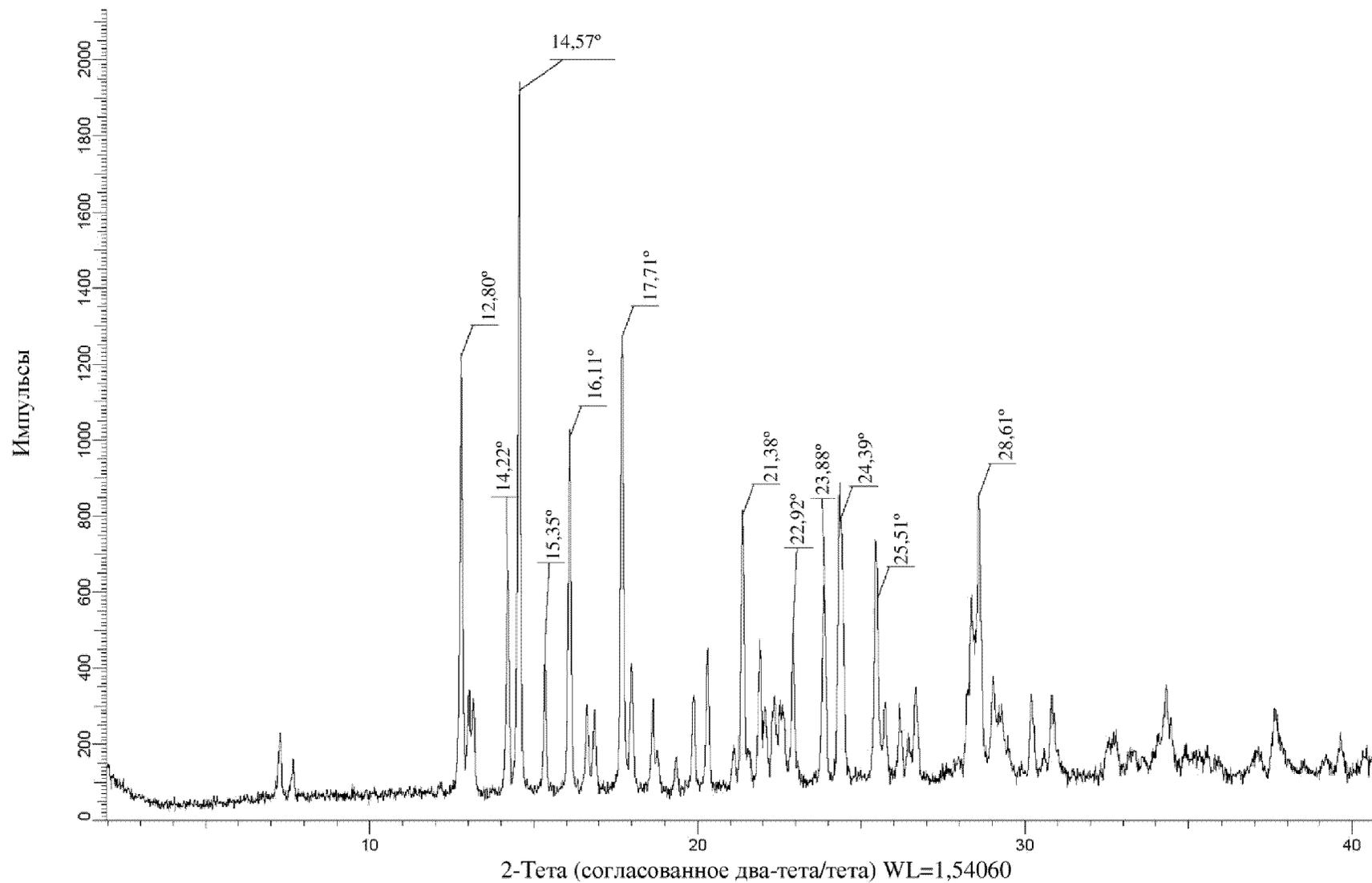


ФИГ. 15

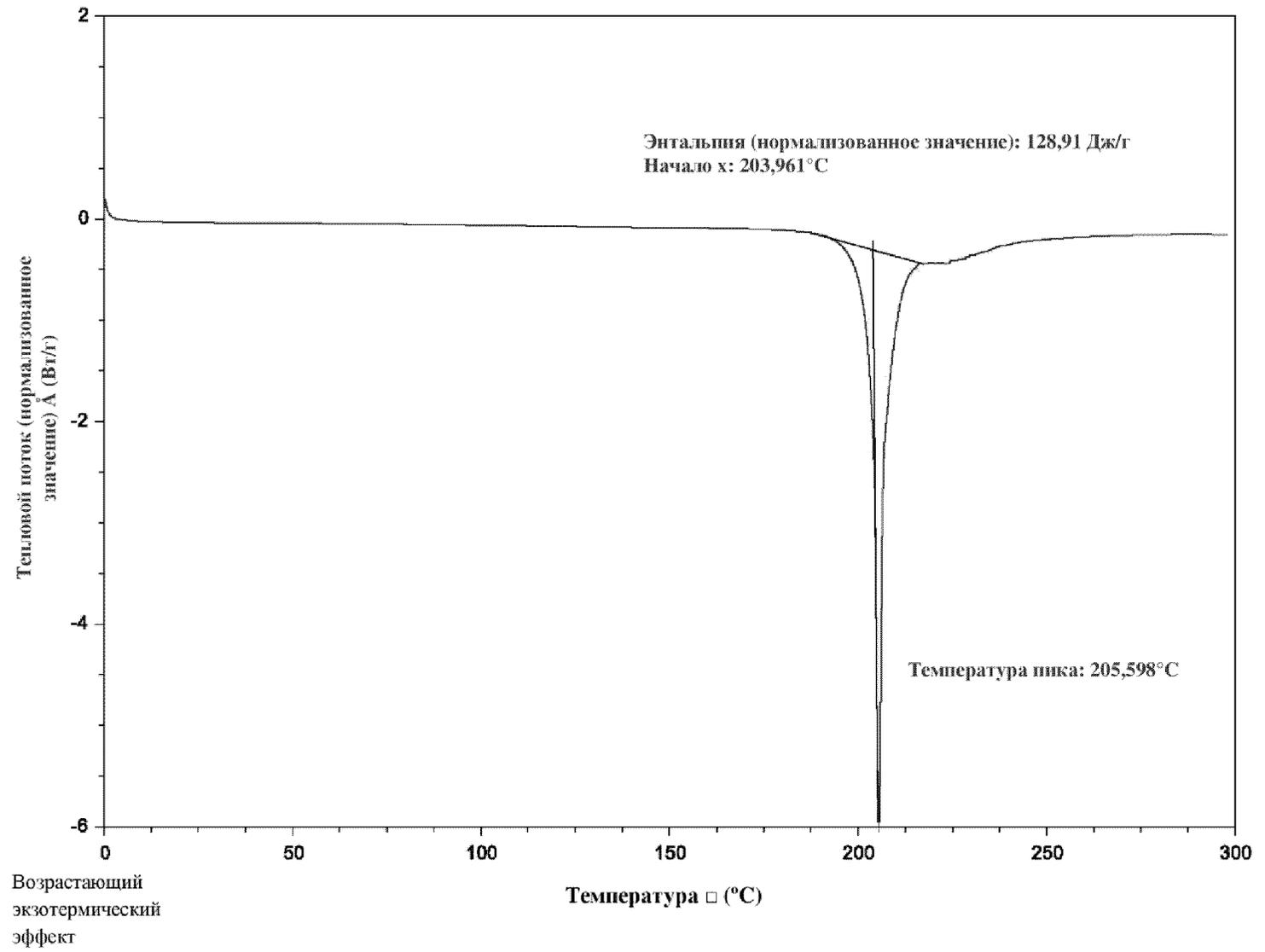


15/39

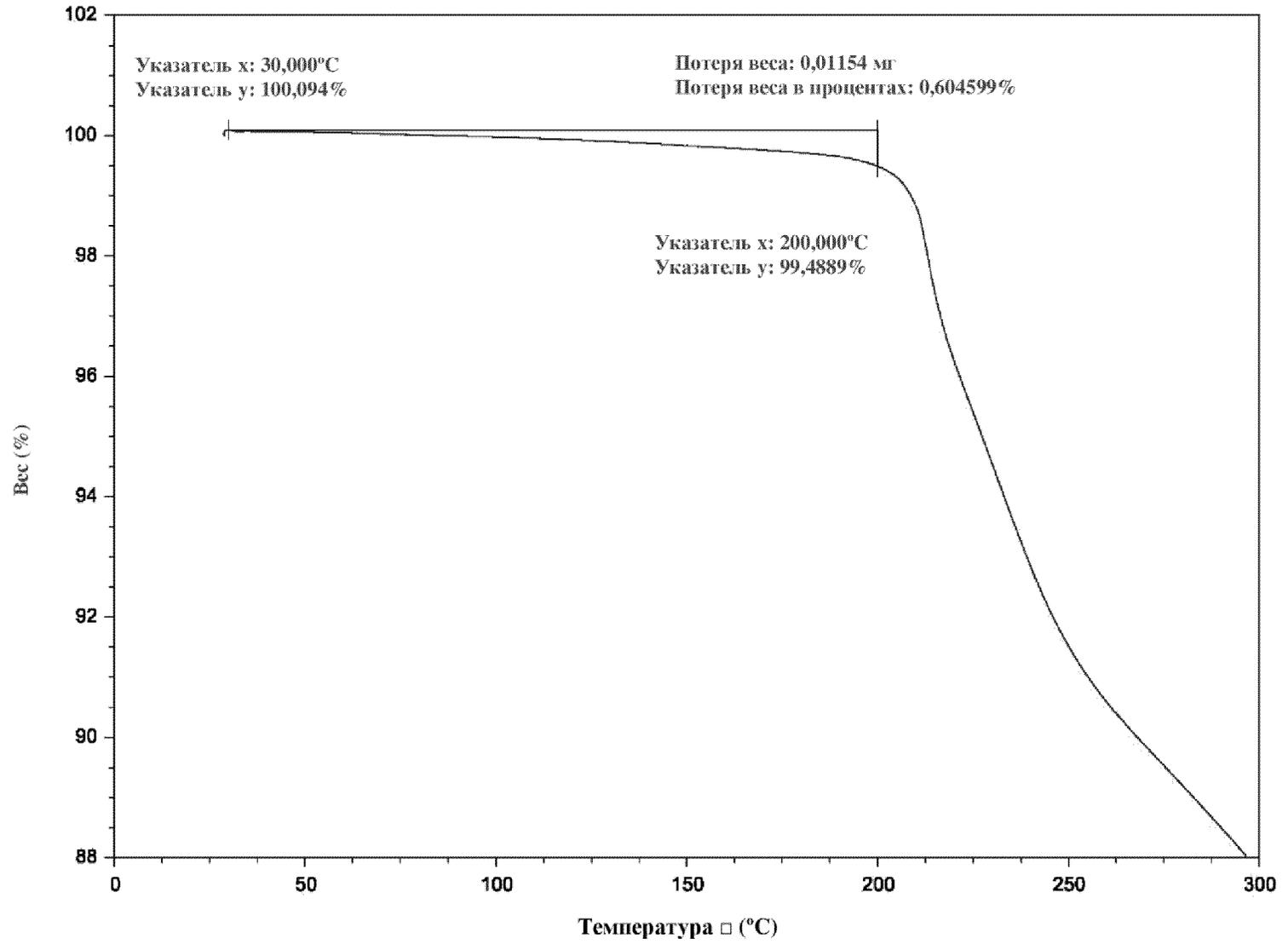
ФИГ. 16



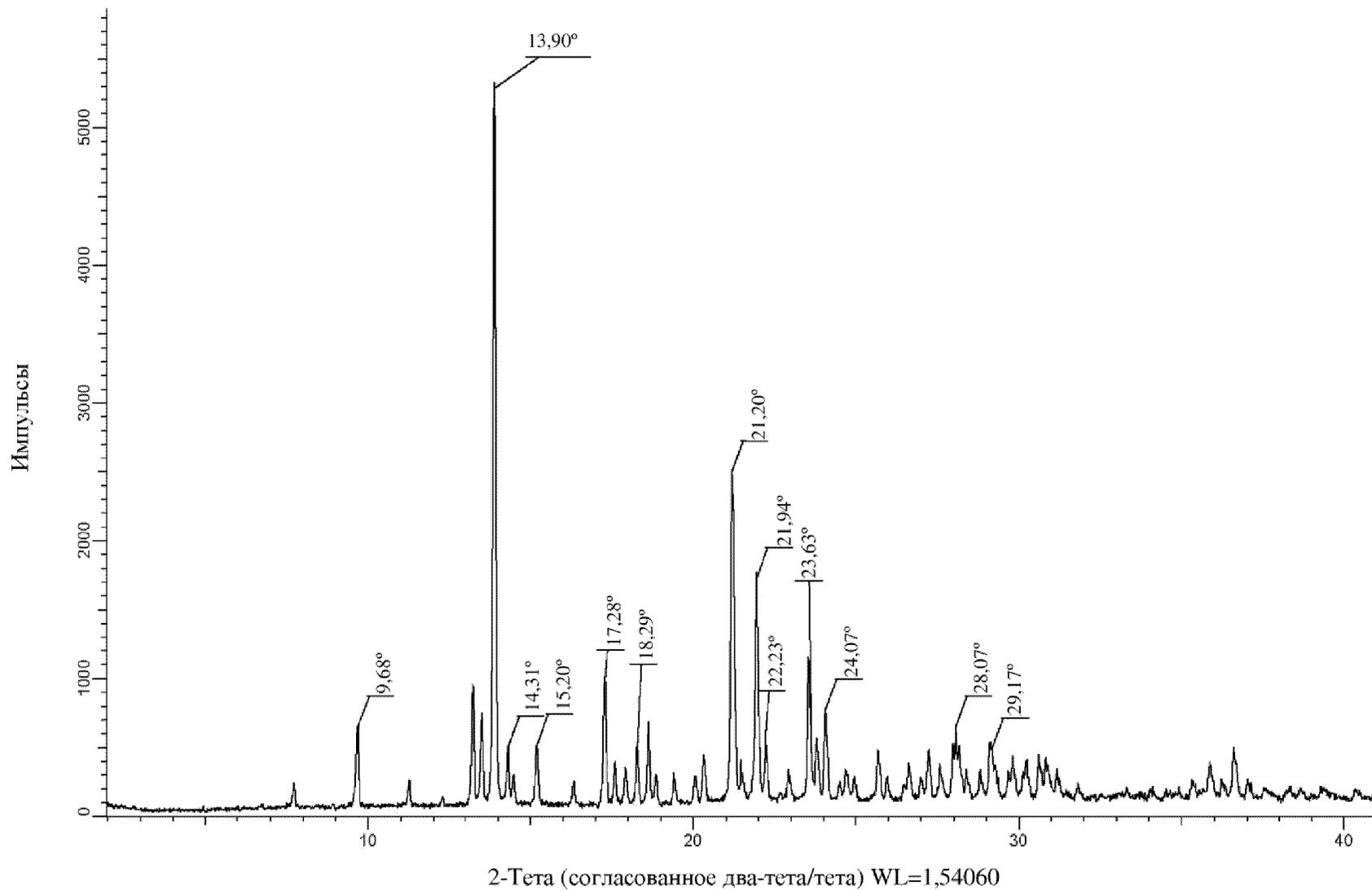
ФИГ. 17



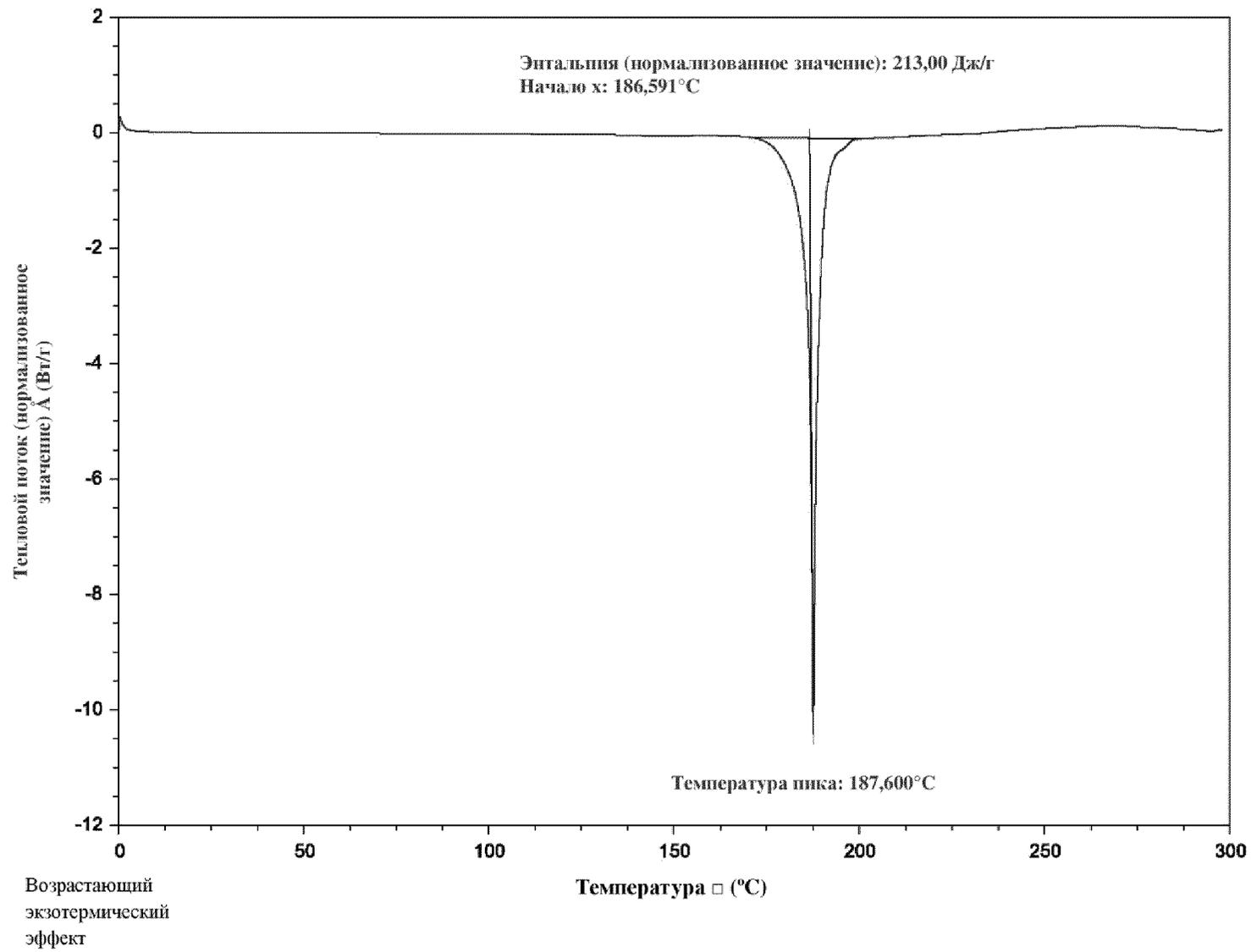
ФИГ. 18



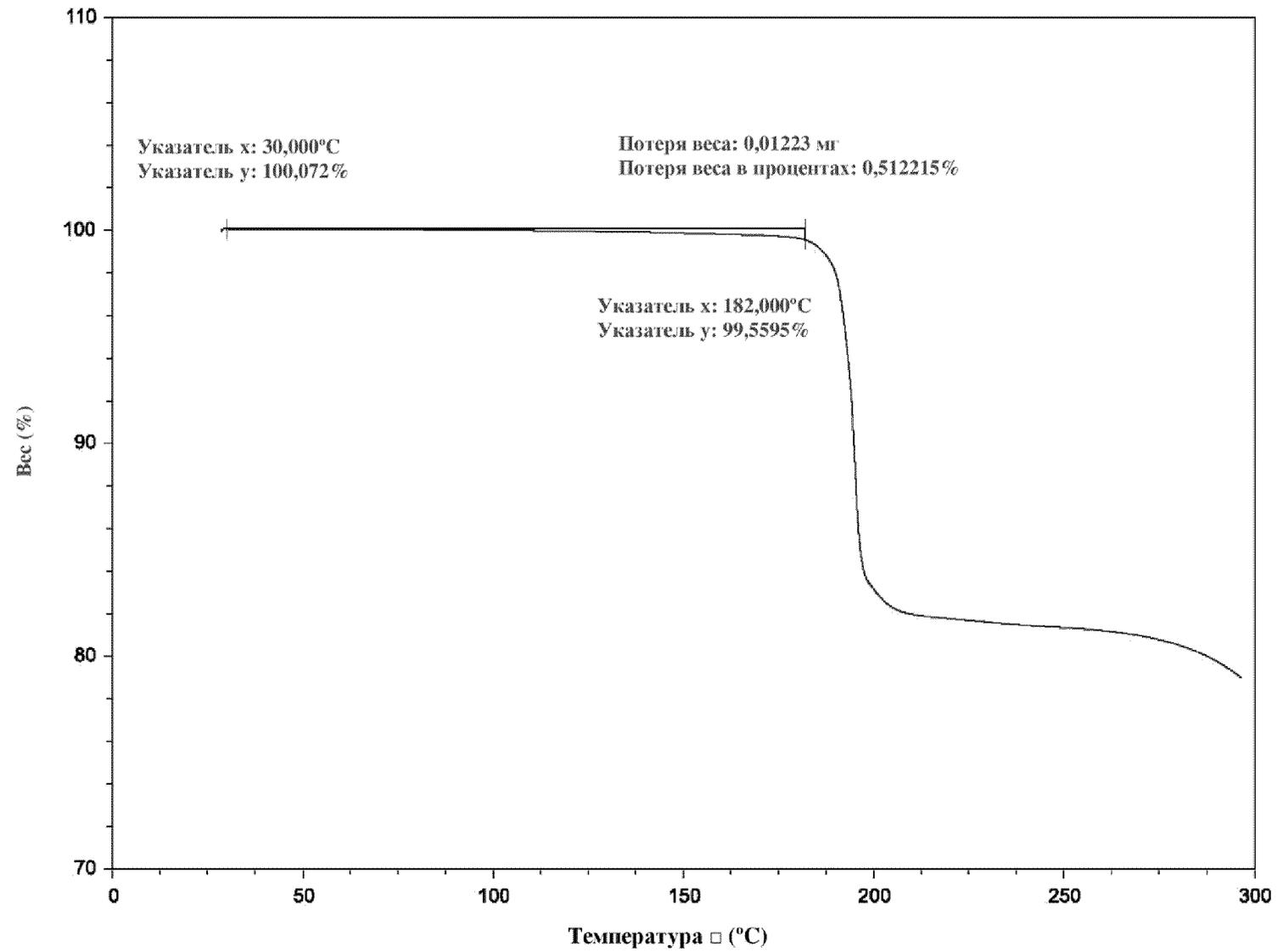
ФИГ. 19



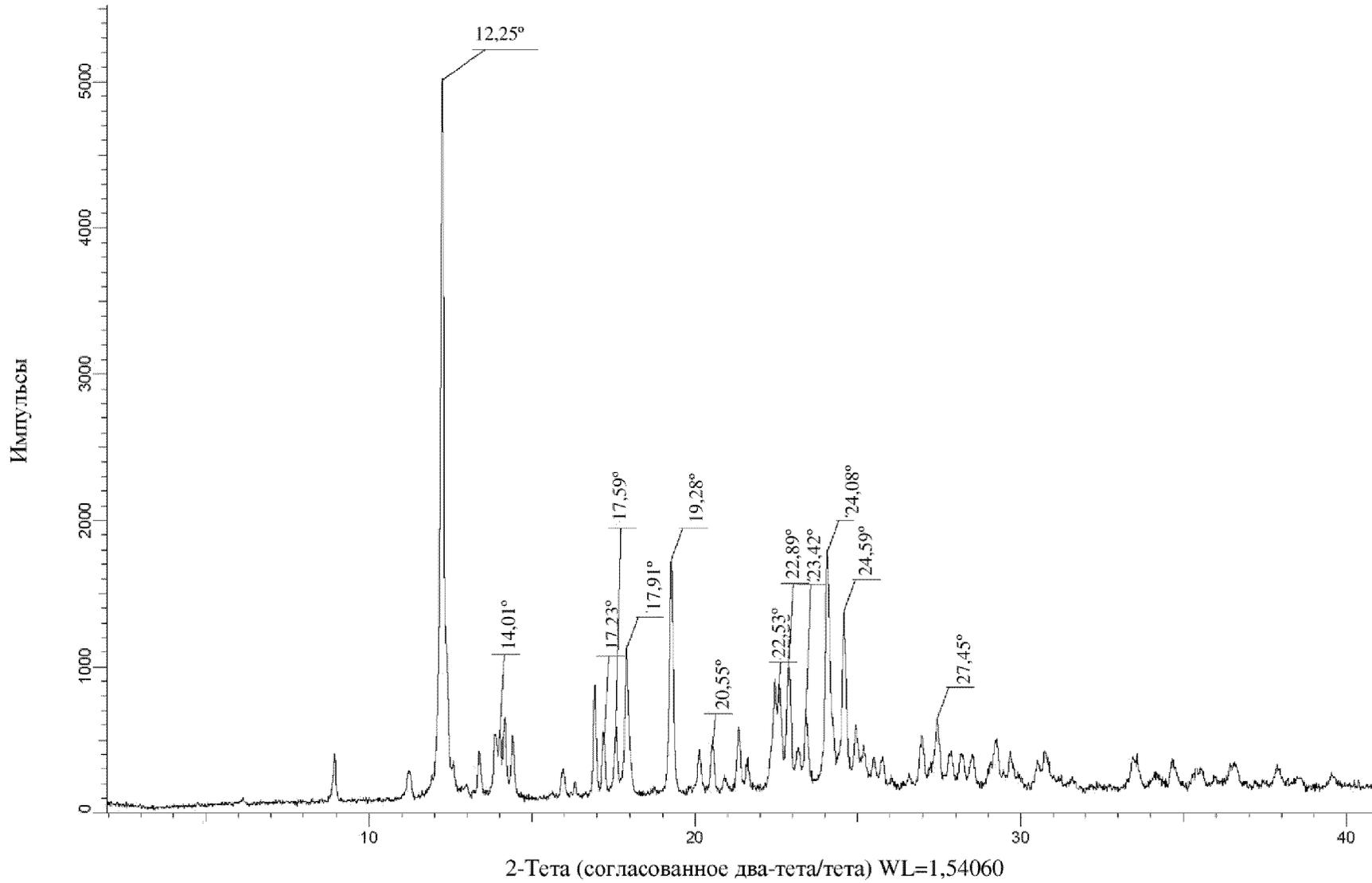
ФИГ. 20



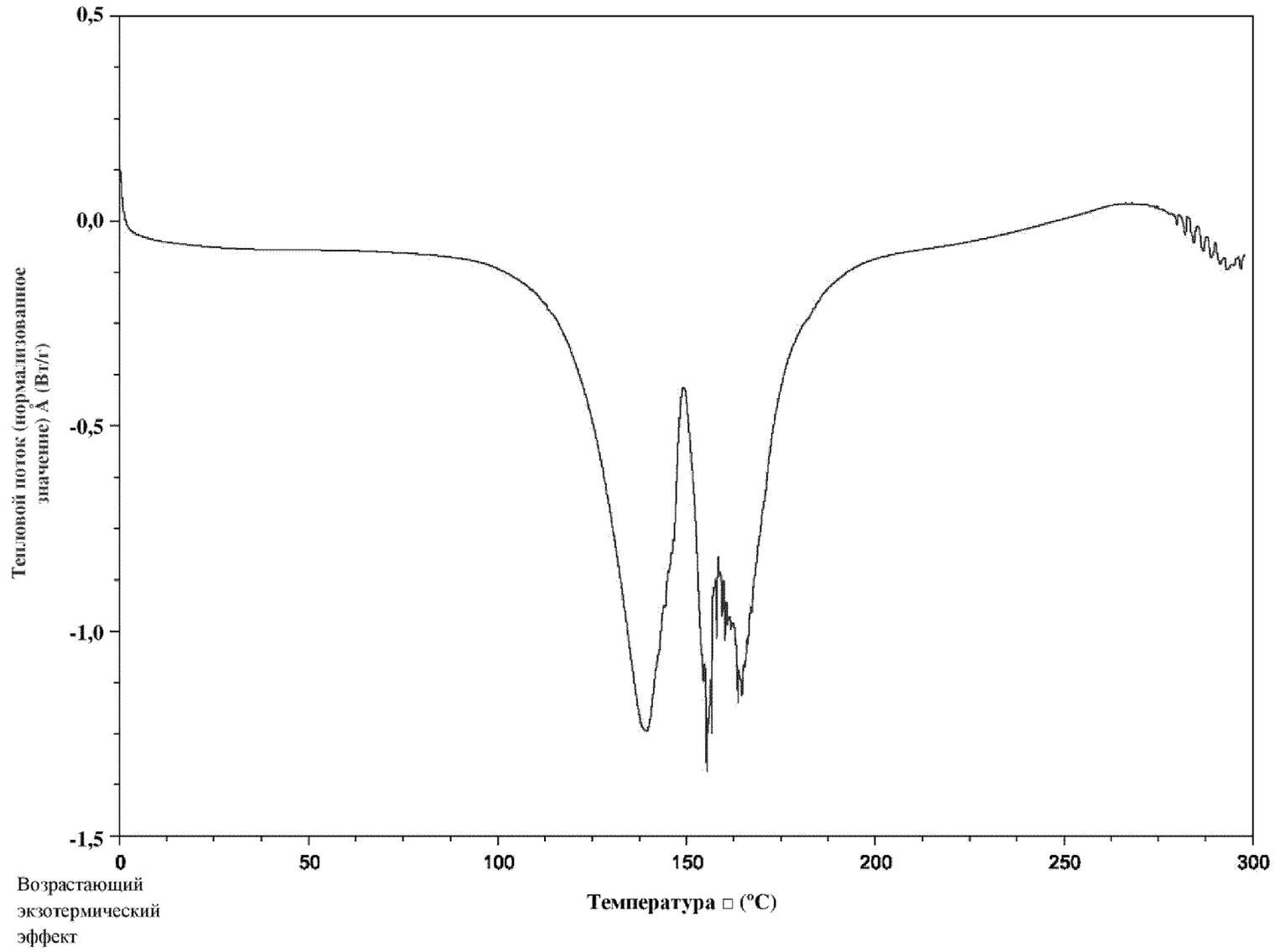
ФИГ. 21



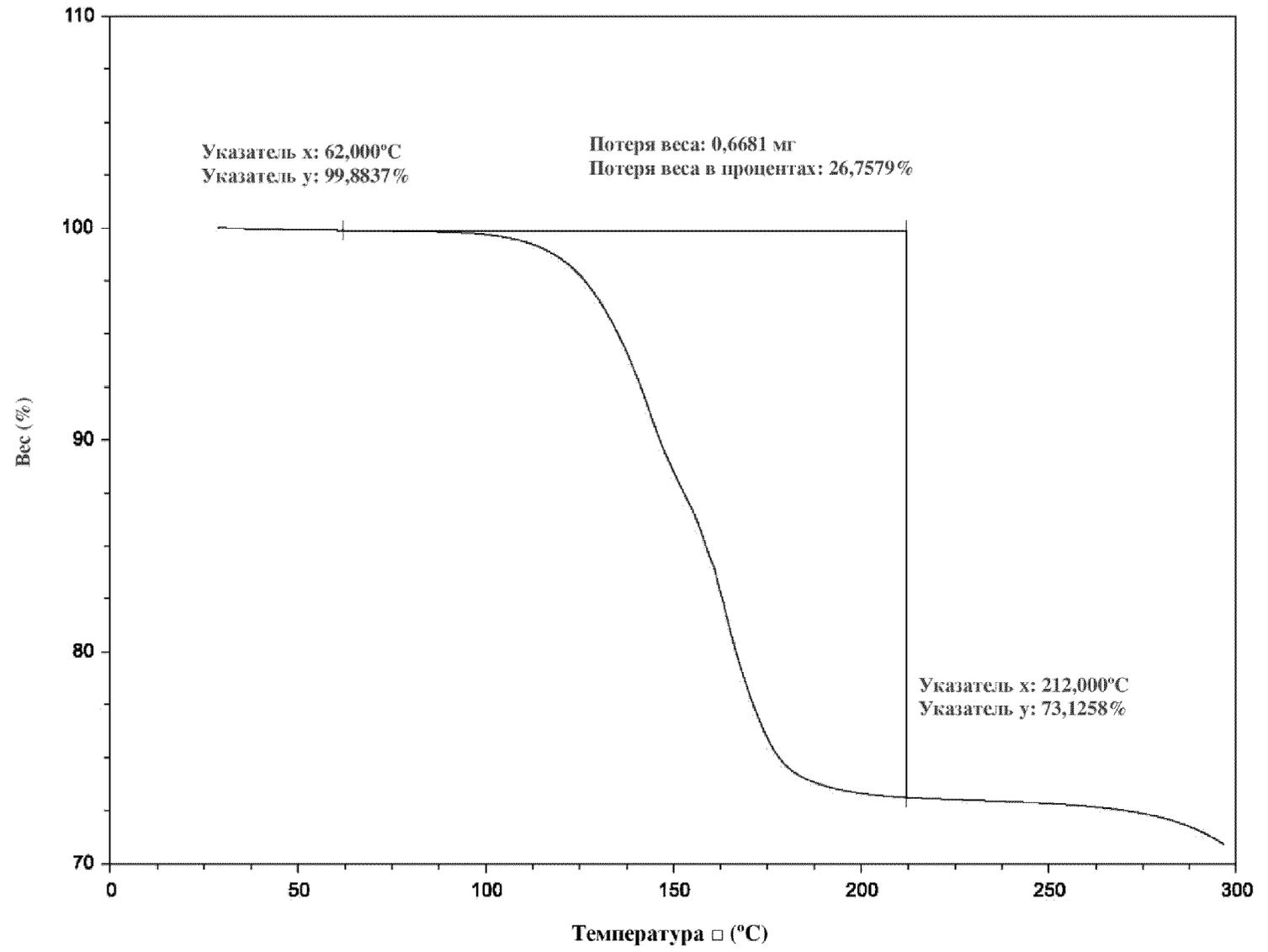
ФИГ. 22



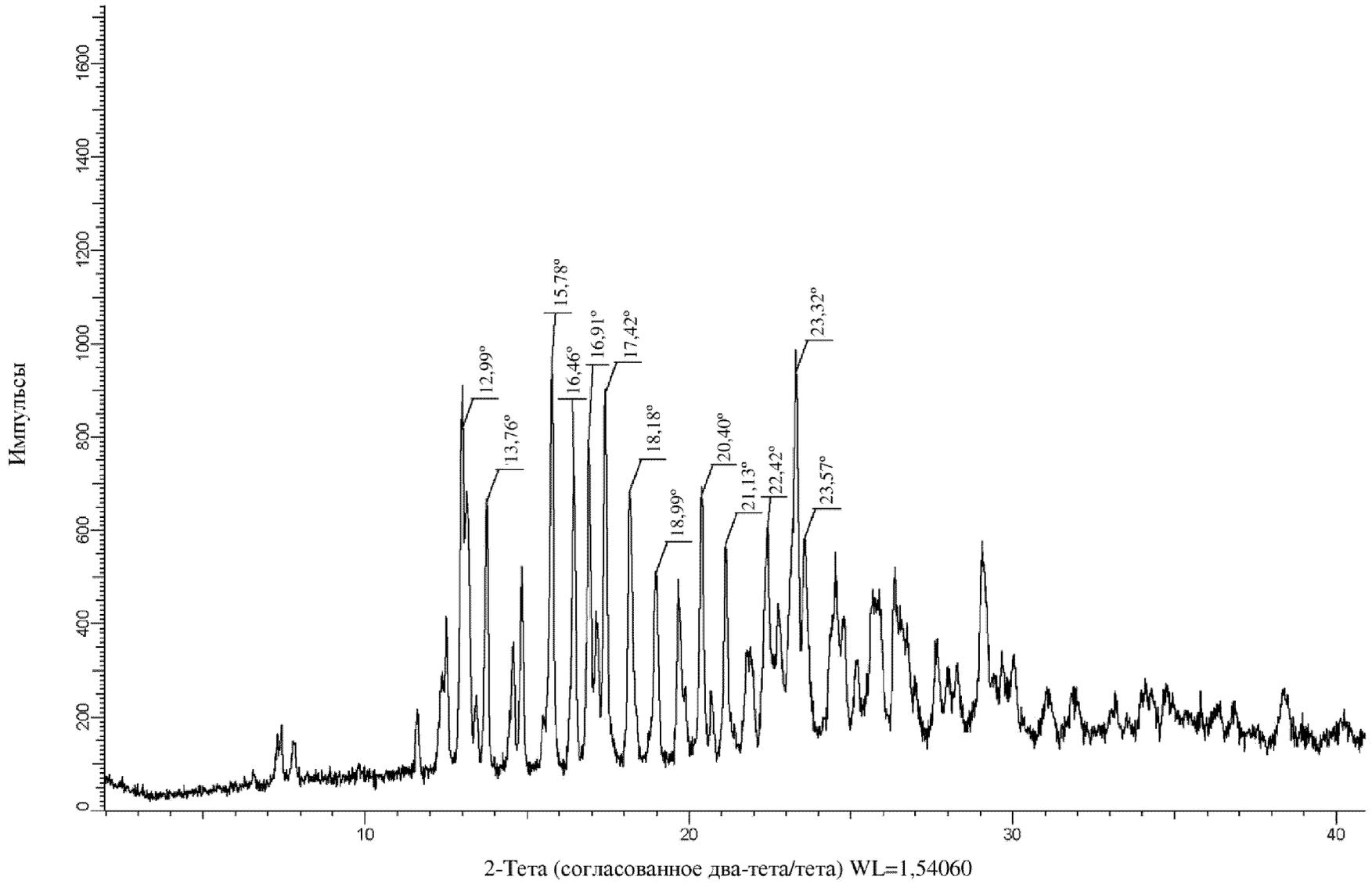
ФИГ. 23



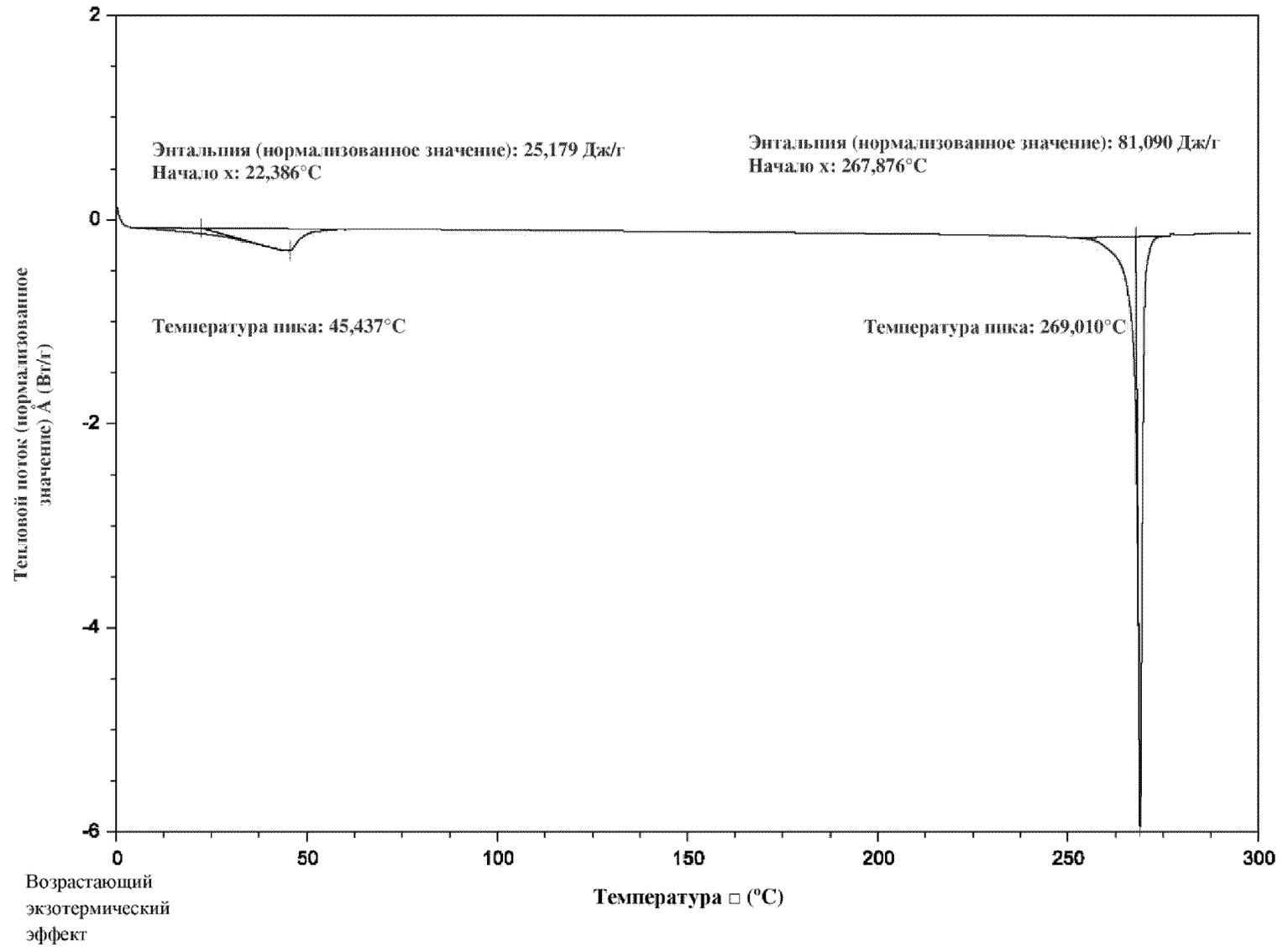
ФИГ. 24



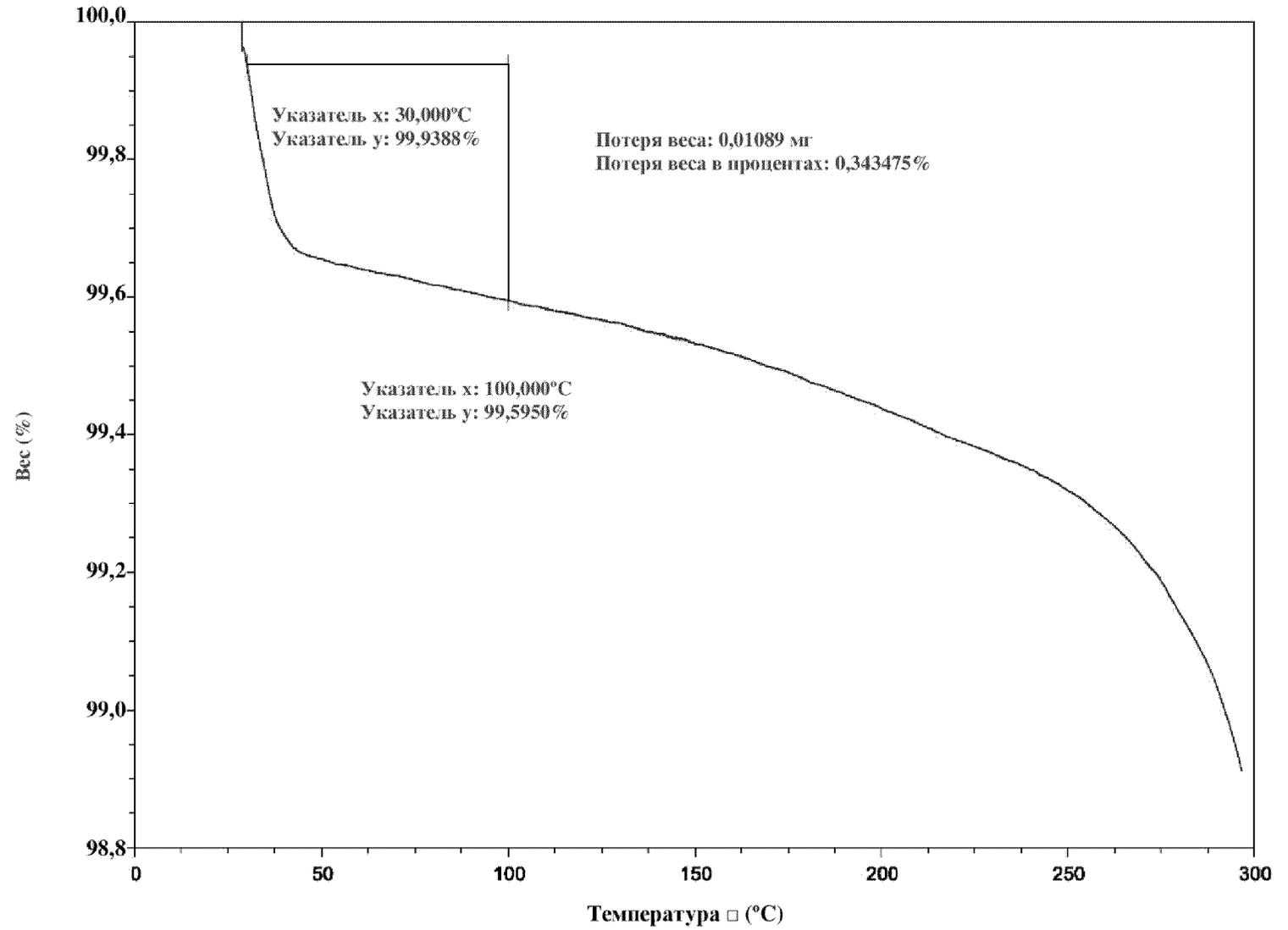
ФИГ. 25



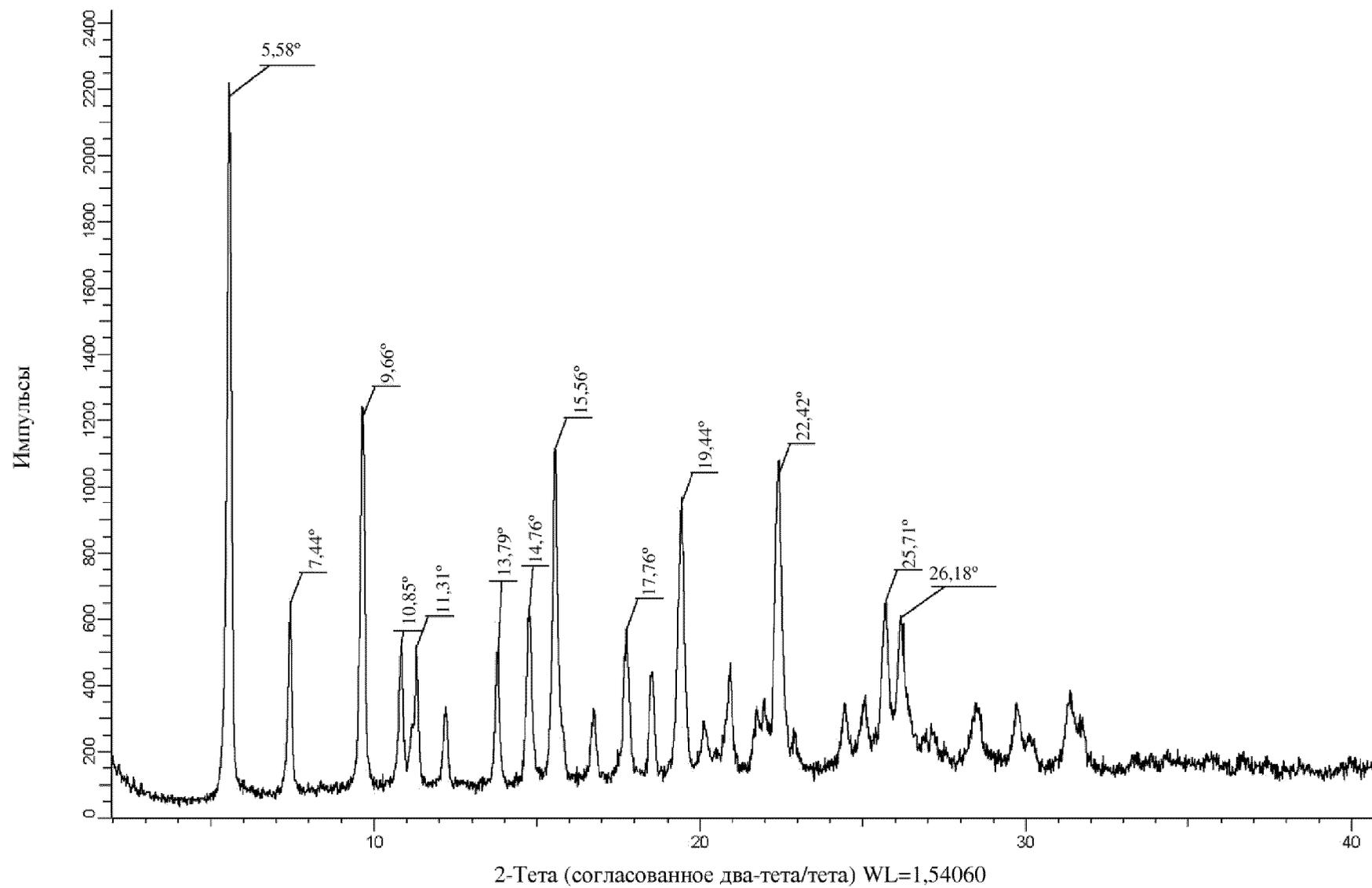
ФИГ. 26



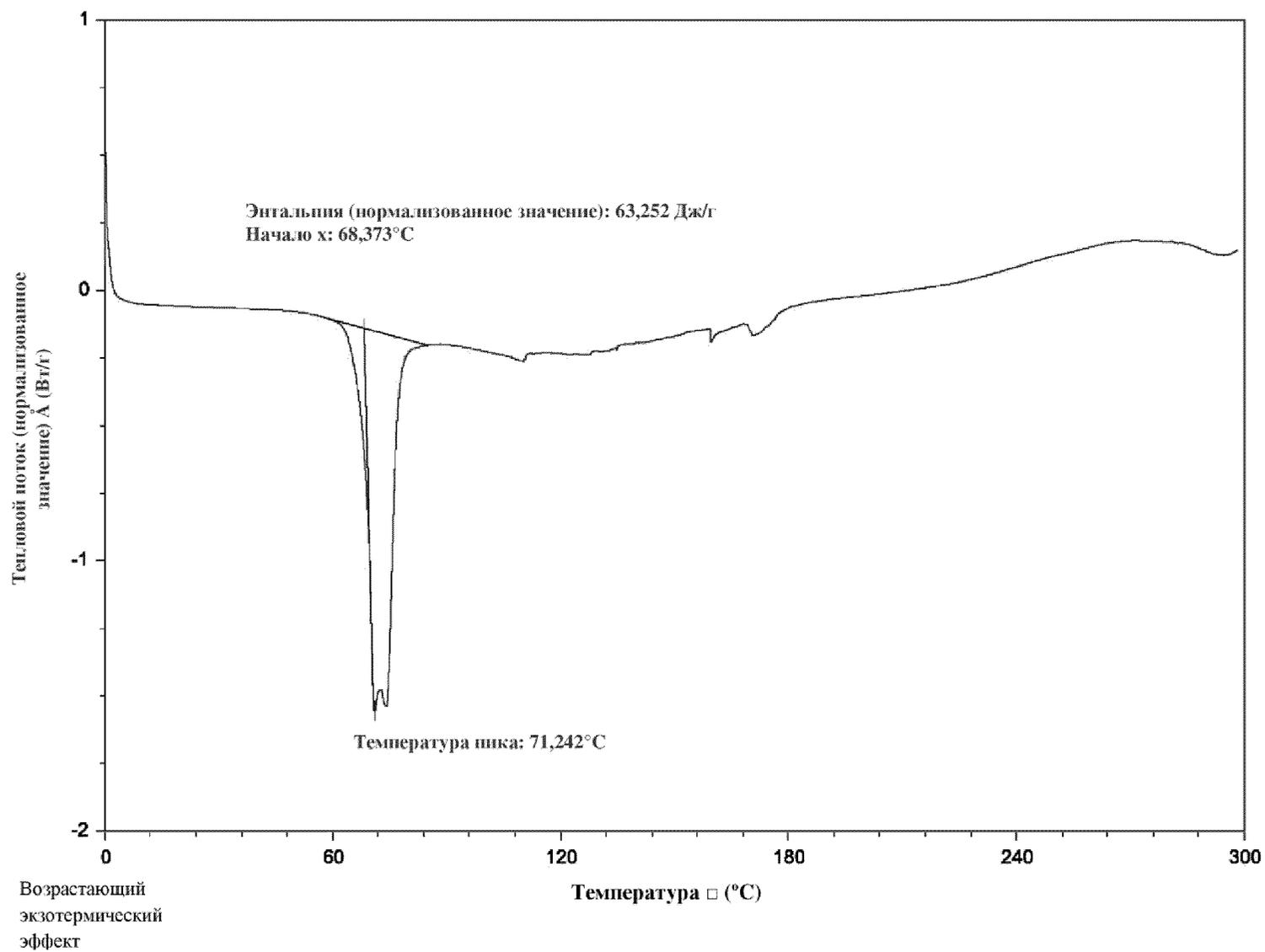
ФИГ. 27



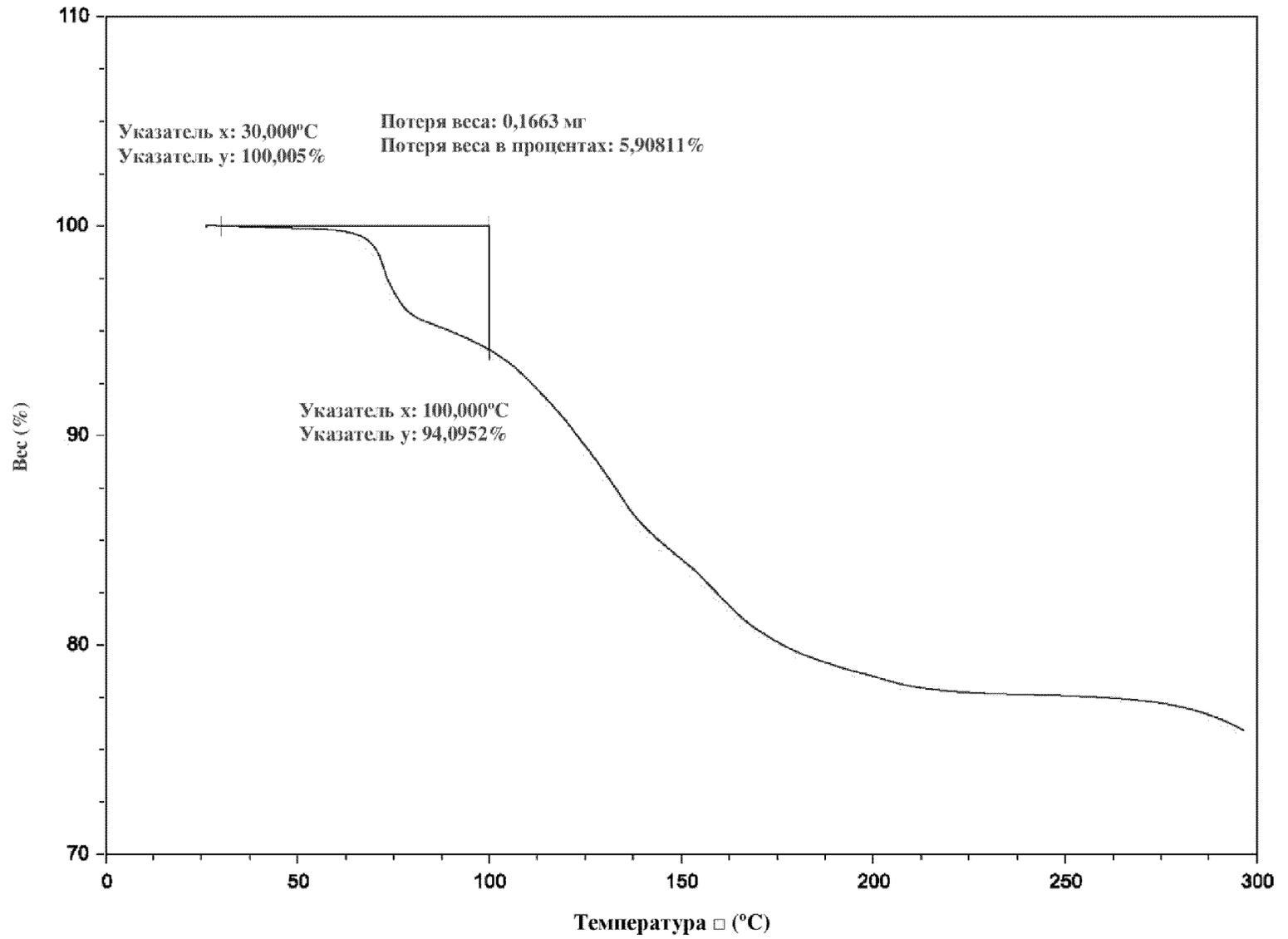
ФИГ. 28



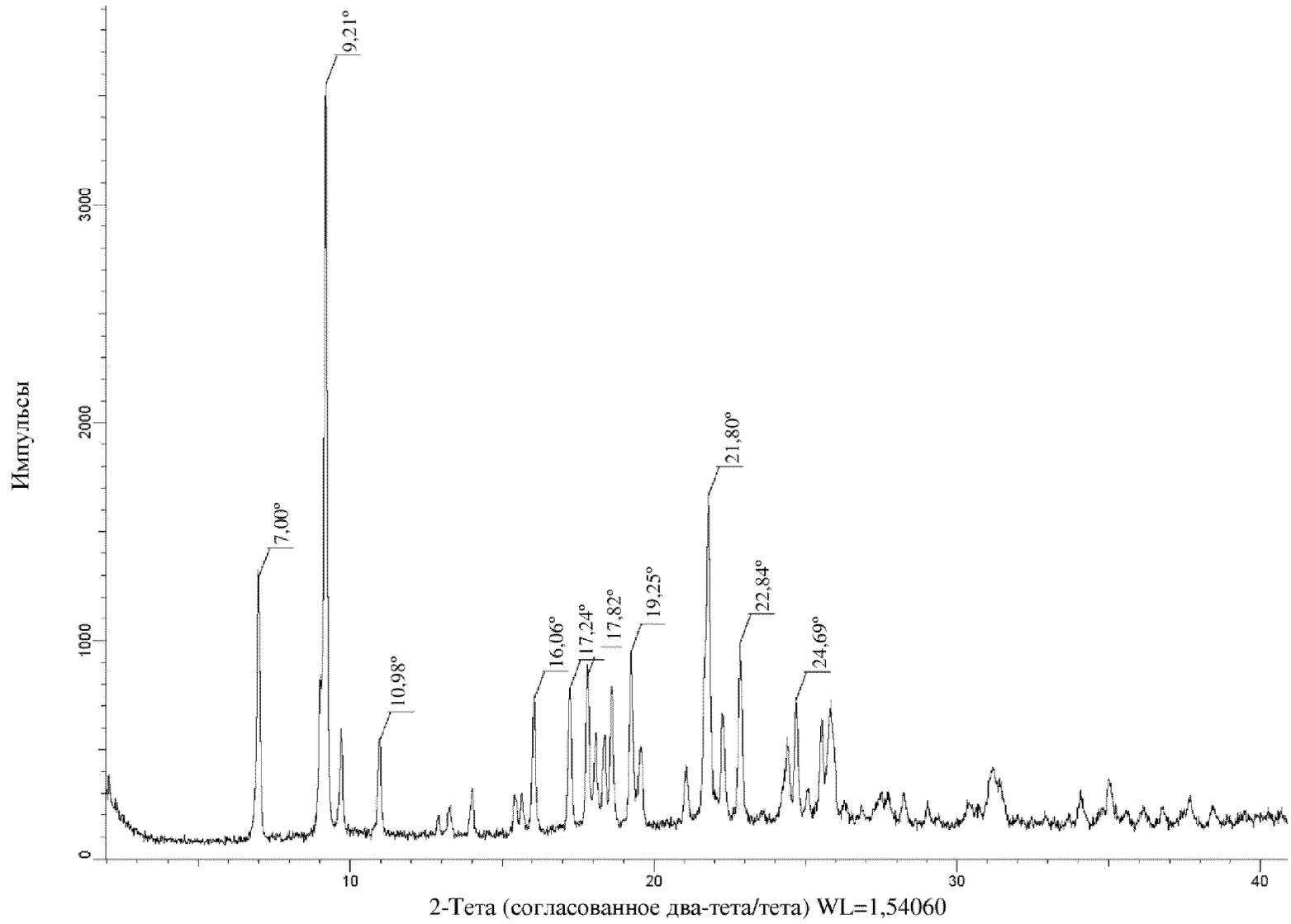
ФИГ. 29



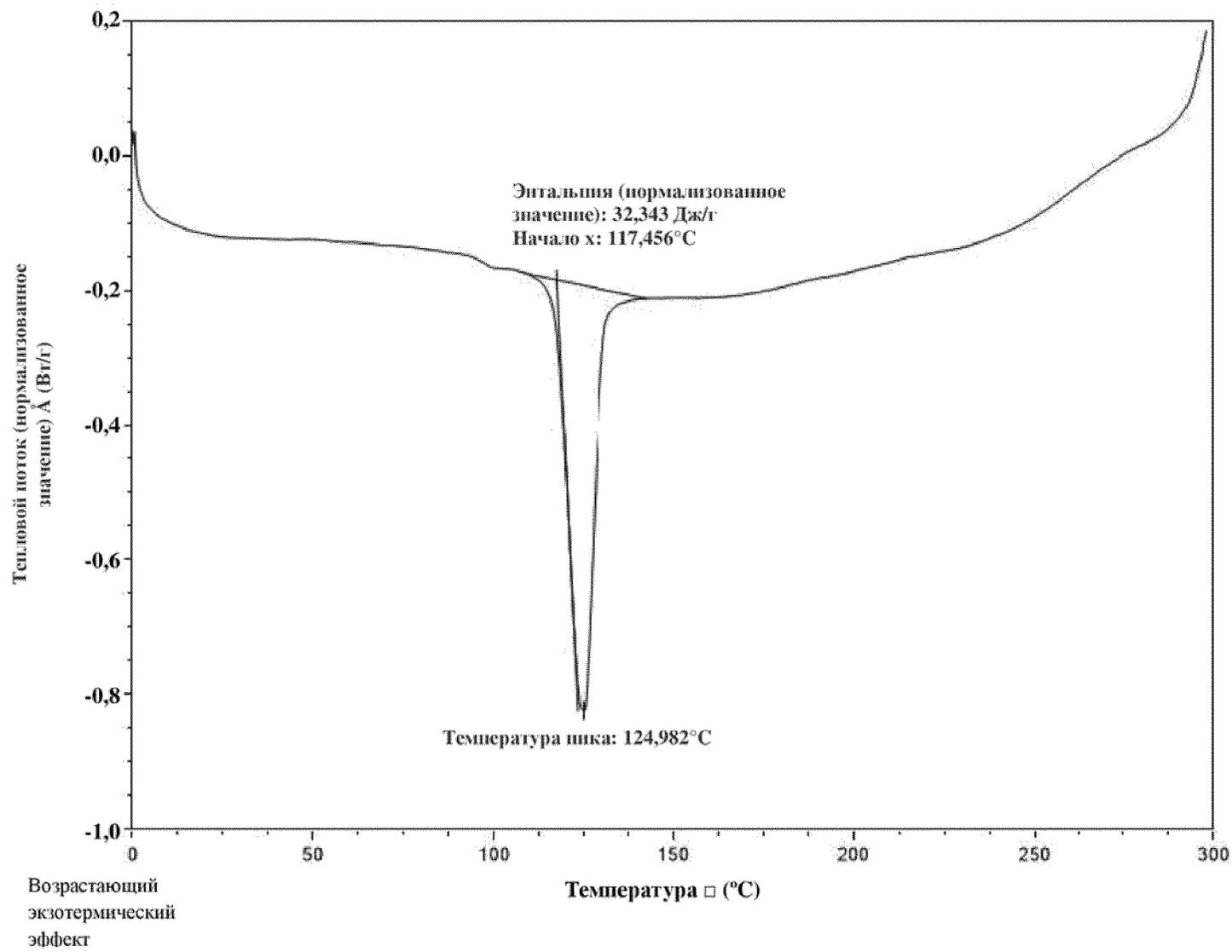
ФИГ. 30



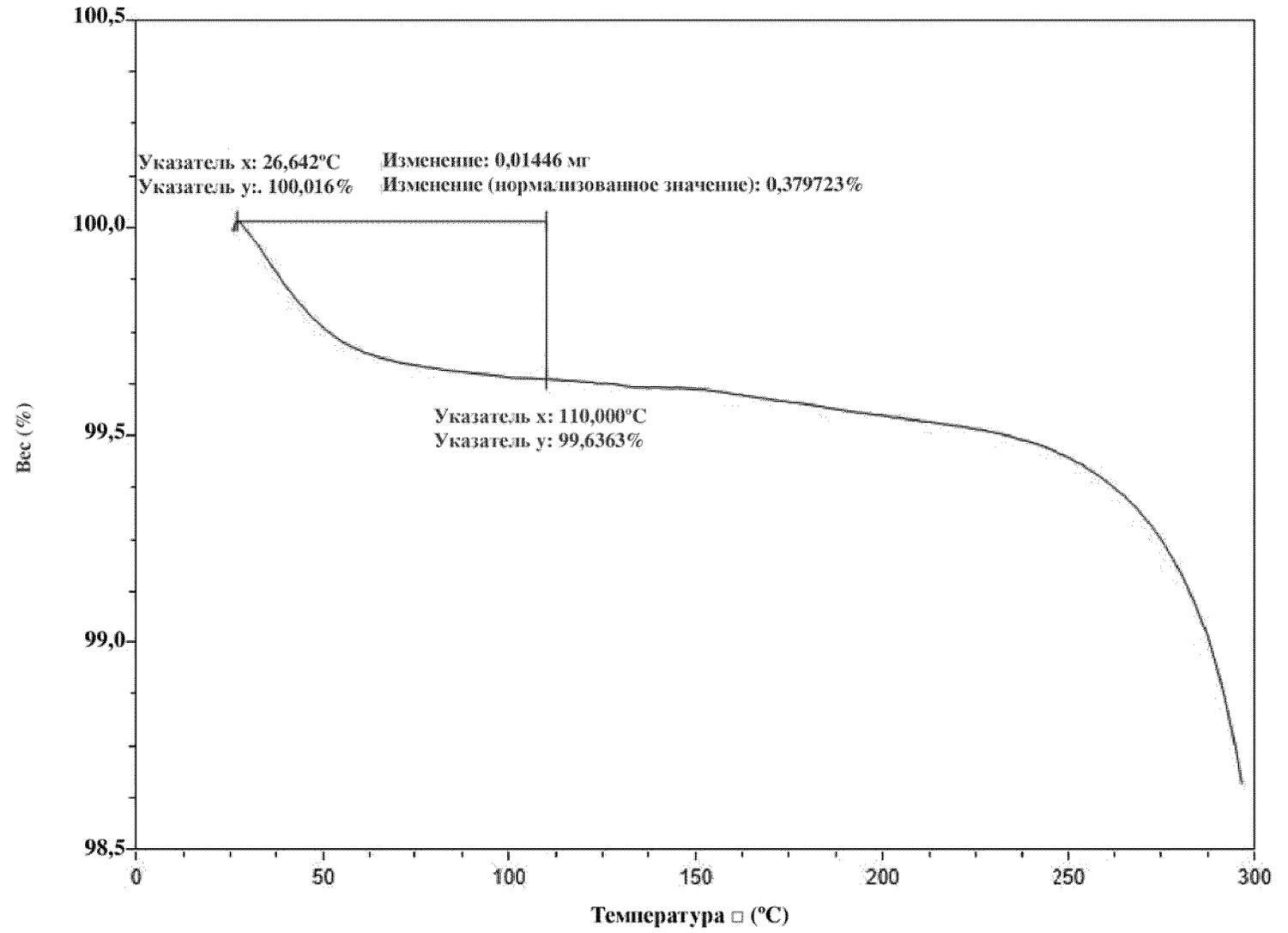
ФИГ. 31



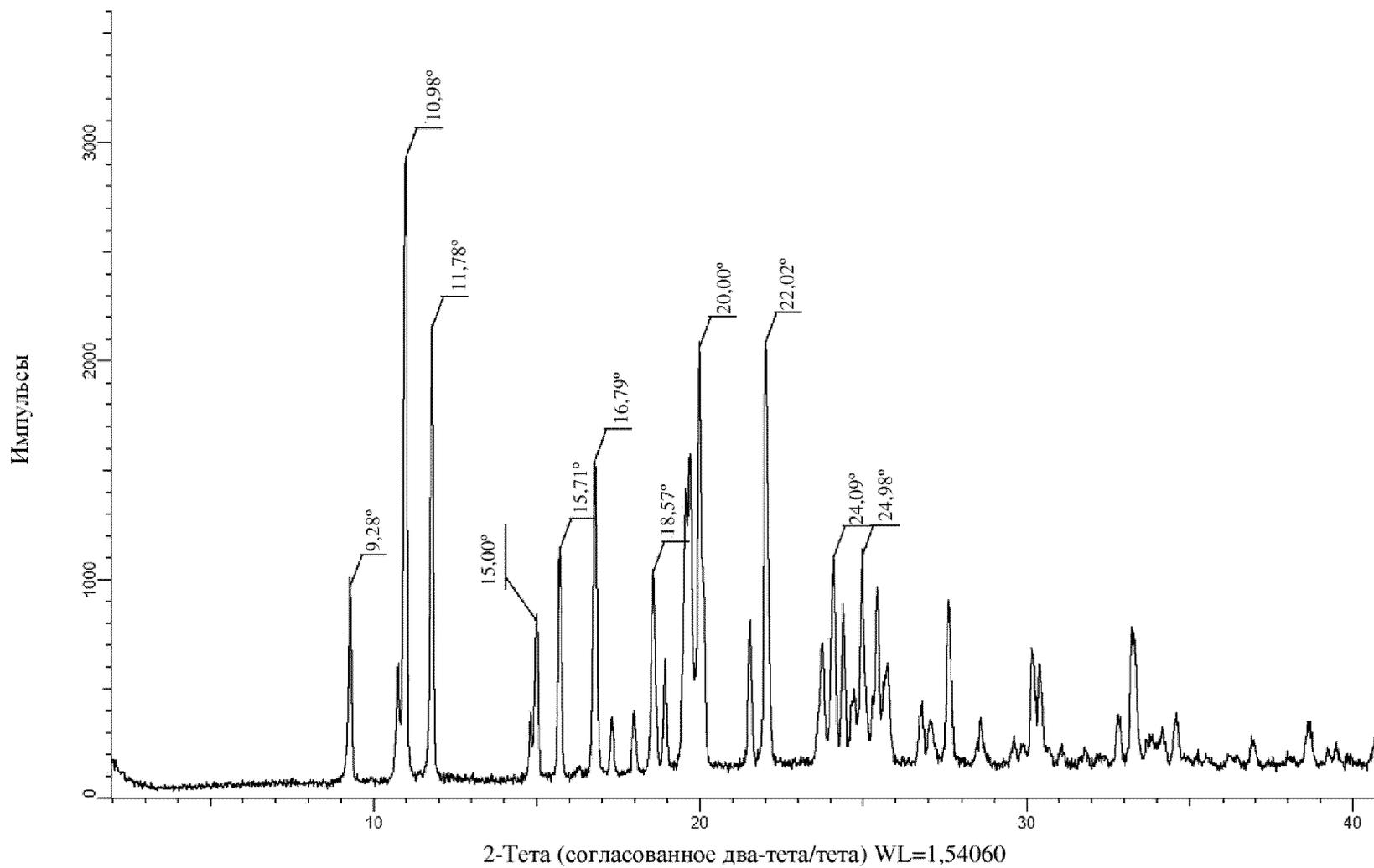
ФИГ. 32



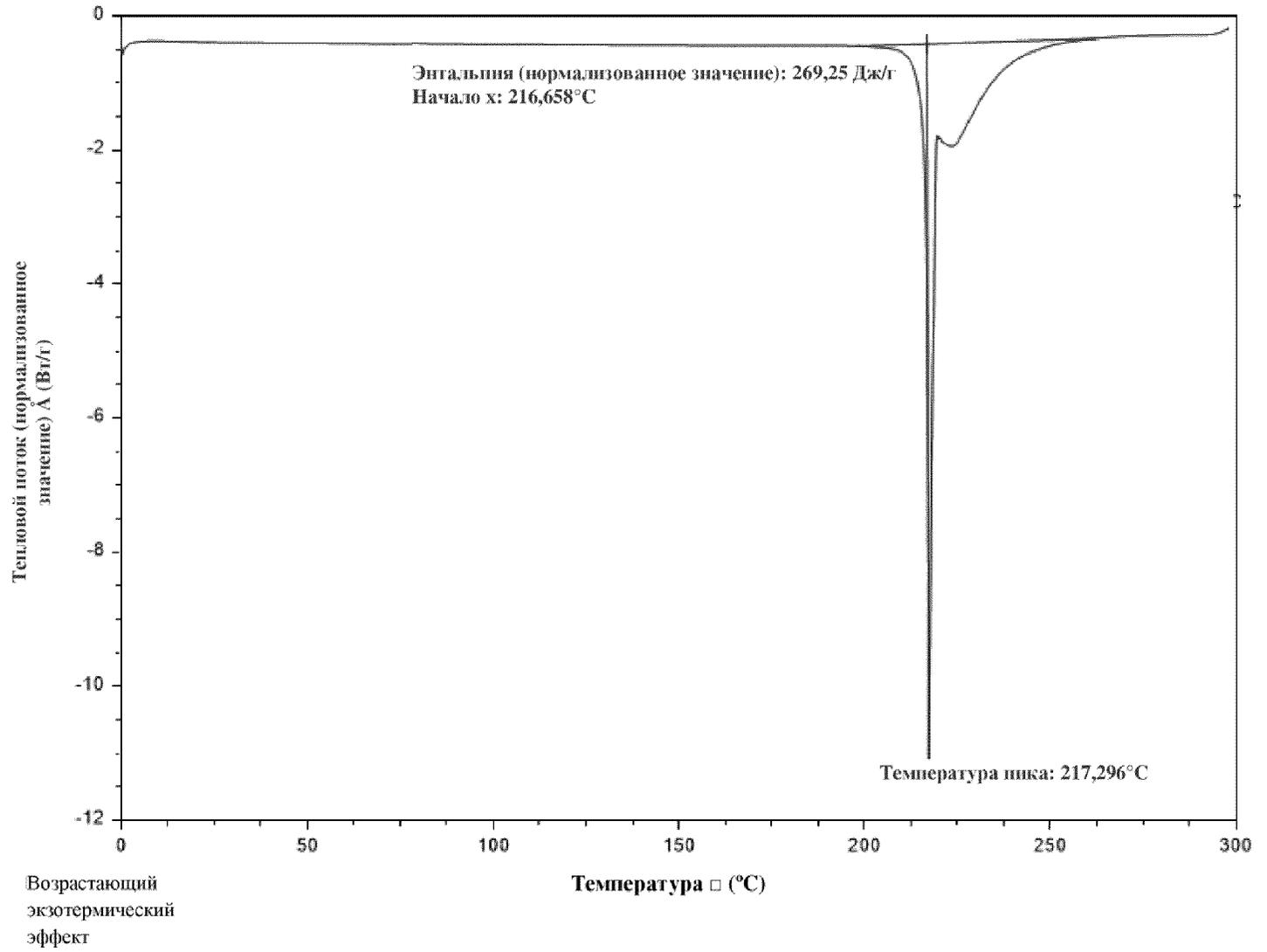
ФИГ. 33



ФИГ. 34

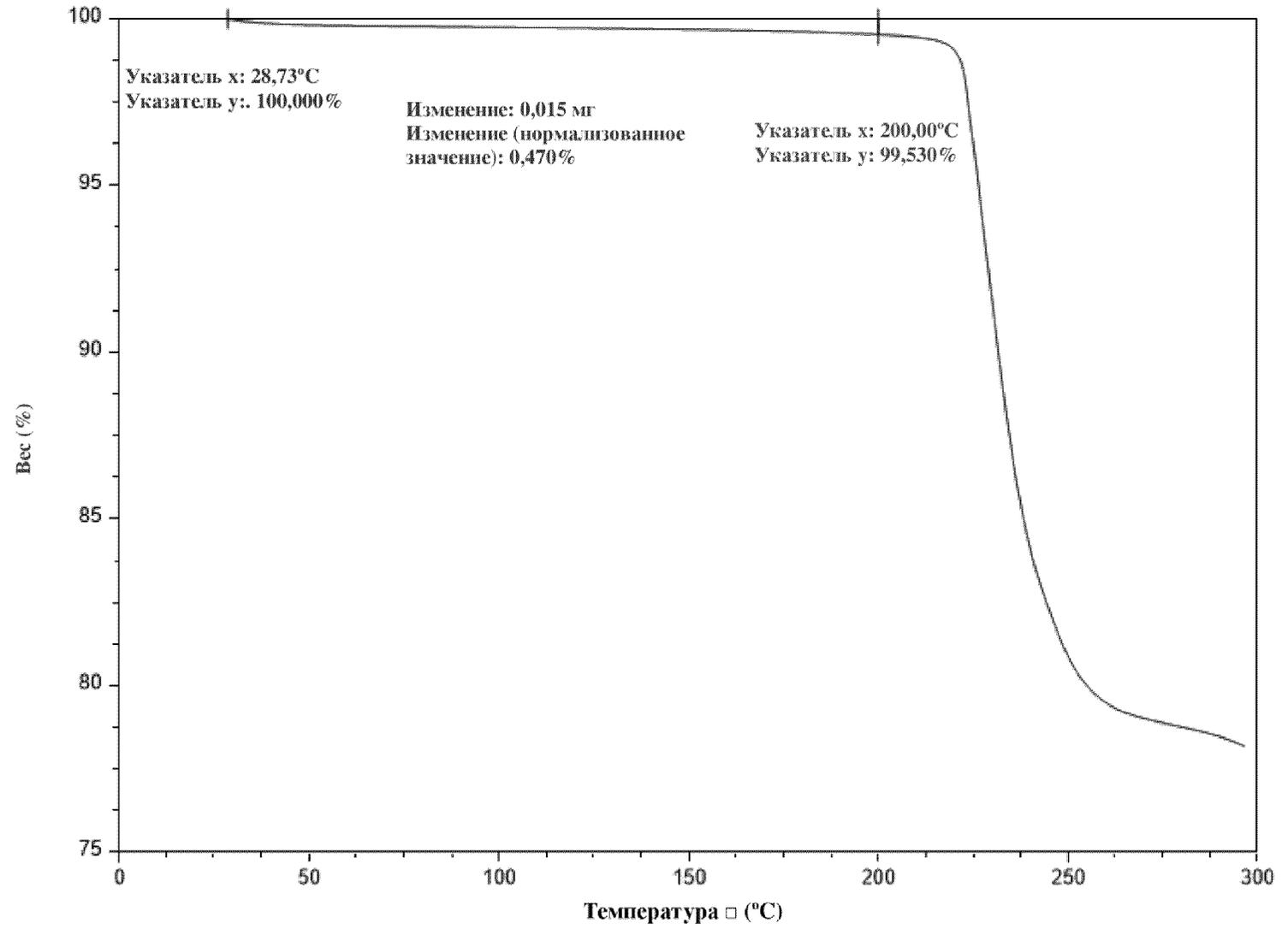


ФИГ. 35

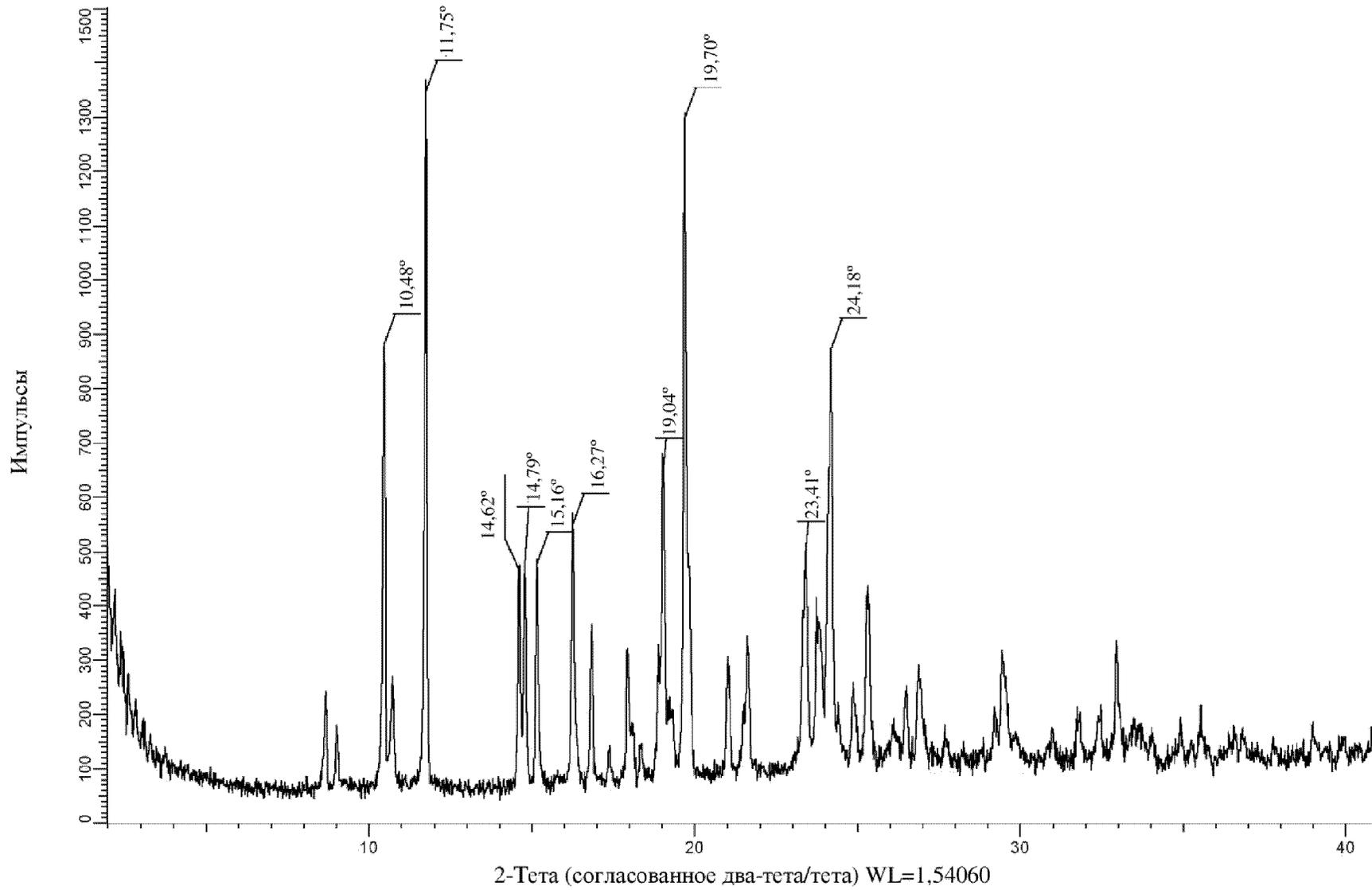


35/39

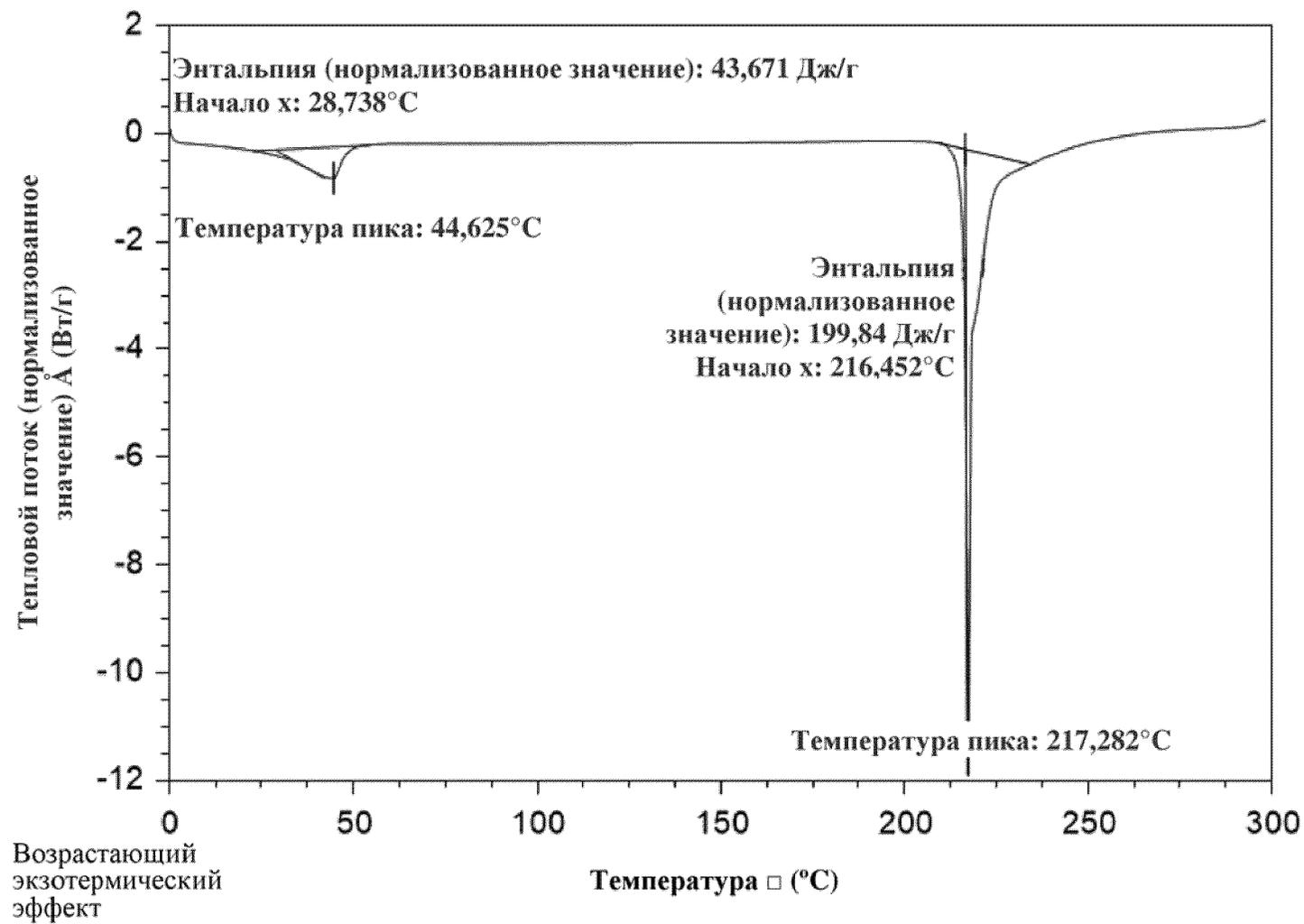
ФИГ. 36



ФИГ. 37



ФИГ. 38



38/39

ФИГ. 39

