

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490946 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.10

(51) Int. Cl. C07C 253/32 (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01)
C07C 211/05 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.11

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ФТОР-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-ПЕНТАФТОР-2a-ГИДРОКСИ-2,2a,3,4-ТЕТРАГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[CD]ИНДЕН-7-ИЛ)ОКСИ)БЕНЗОНИТРИЛА И ЕГО ПОЛИМОРФОВ

(31) PCT/CN2021/123248;
PCT/CN2021/123407

(72) Изобретатель:
Кук Чарлз М., Фу Ципин, Хэ Иган,
Лоу Янь (US), Чэнь Жунчжэнь, Дун
Янь (CN)

(32) 2021.10.12; 2021.10.13

(33) CN

(86) PCT/US2022/046323

(74) Представитель:
Безрукова О.М. (RU)

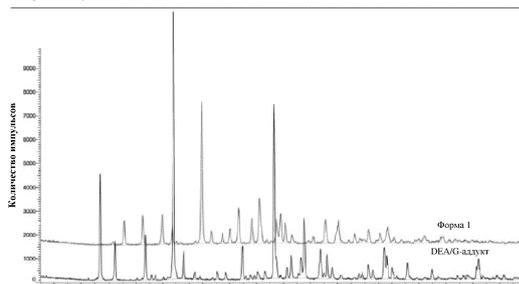
(87) WO 2023/064305 2023.04.20

(71) Заявитель:
НИКАНГ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) Настоящее изобретение предусматривает определенные способы получения 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-пиклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (соединение 1) и его определенных полиморфов. Также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую полиморфную форму соединения 1, и способы получения таких полиморфных форм.

XRPD полиморфа, представляющего собой форму А, и полиморфа, представляющего собой форму В, ДЕА-сольвата соединения 1

(Соприженные углы два-тега/тега)



WL 2-тега (соприженные углы два-тега/тега) равняется 1,54060

A1

202490946

202490946

A1

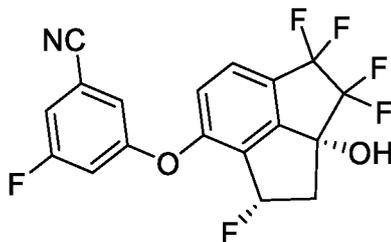
СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ФТОР-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-ПЕНТАФТОР-2a-ГИДРОКСИ-2,2a,3,4-ТЕТРАГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[CD]ИНДЕН-7-ИЛ)ОКСИ)БЕНЗОНИТРИЛА И ЕГО ПОЛИМОРФОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка представляет собой обычную заявку на патент США, испрашивающую преимущество международных заявок PCT/CN2021/123248, поданной 12 октября 2021 г., и PCT/CN2021/123407, поданной 13 октября 2021 г., полное содержание каждой из которых настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предусматривает определенные способы получения 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в соответствии со следующей структурой:



и называемого в данном документе как ("соединение 1"), и его определенных полиморфов. Также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую полиморфную форму соединения 1, и способы получения таких полиморфных форм.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение 1 является ингибитором индуцируемого гипоксией фактора-2 α (HIF-2 α) и разрабатывается для лечения различных заболеваний, включая рак, такой как рак почки, глиобластома, нейробластома, феохромоцитомы, параганглиомы, соматостатиномы, гемангиобластомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоли гипофиза, лейомиомы, лейомиосаркомы, полицитемия и опухоли сетчатки, а также заболевания, отличные от рака, такие как легочная артериальная гипертензия (PAH), рефлюкс-эзофагит, стеатоз печени, NASH, воспалительное заболевание (такое как воспалительное заболевание кишечника), аутоиммунное заболевание (например, реакция "трансплантат против хозяина") и перенасыщение железом.

Соединение 1 раскрыто в таблице 1 как соединение № 5 из публикации заявки на патент согласно РСТ № WO 2020/214853. Опубликованные способы получения соединения 1 приводят к образованию примесей, требующих очистки соединения 1 посредством колоночной хроматографии. С точки зрения стоимости и эксплуатации применение колоночной хроматографии для крупномасштабного изготовления лекарственного вещества неприемлемо. Следовательно, существует необходимость в идентификации масштабируемого способа, с помощью которого можно получать соединение 1, который отвечает нормативным и другим требованиям в отношении чистоты и является экономически эффективным в большом масштабе, включая коммерческий масштаб.

Полиморфный характер низкомолекулярных лекарственных средств может быть критически важным в фармакологии, поскольку одна и та же малая молекула может иметь различные физические свойства в результате расположения молекул в кристаллической решетке. Эти различные свойства могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, сжимаемость, плотность, гигроскопичность, значения скорости растворения и биодоступность. Известно, что один полиморф может превращаться в другой полиморф, и в некоторых случаях это происходит спонтанно. Соответственно, существует необходимость в обнаружении термодинамически стабильного полиморфа низкомолекулярного лекарственного средства. Настоящее изобретение удовлетворяет эти и связанные с ними потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Среди различных аспектов настоящего изобретения можно отметить обеспечение способа синтеза соединения 1, который является подходящим для крупномасштабного синтеза соединения 1 экономически эффективным образом. Способ частично основан на открытии заявителем того, что соединение 1 способно к образованию аминных сольватов с определенными органическими аминами. Образование таких аминных сольватов соединением 1 позволяет удалить определенные примеси, образующиеся в синтезе соединения 1, с получением соединения 1 высокой чистоты без необходимости в колоночной хроматографии.

В первом аспекте предусмотрена кристаллическая форма соединения 1, обозначенная как полиморф, представляющий собой форму А, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при угловых положениях 15,8 и 18,6, где для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$, как измерено посредством порошковой рентгеновской дифракции при температуре

окружающей среды с использованием (Cu K α) длины волны рентгеновского излучения, составляющей 1,5418 Å. В одном варианте осуществления первого аспекта порошковую рентгеновскую дифракцию определяют при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 25°C.

Во втором аспекте предусмотрен аминный сольват соединения 1, где амин представляет собой: (i) NHR¹R², где (1) R¹ представляет собой водород, и R² представляет собой C₂-C₁₂алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил или C₃-C₇циклоалкил-C₁₋₆алкил; (2) R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил или C₃-C₇циклоалкил-C₁₋₆алкил, и R² представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил или C₃-C₇циклоалкил-C₁₋₆алкил; или (3) R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклиламин; или

(ii) R³R⁴N-(CH₂)_n-NR⁵R⁶, где n представляет собой целое число, выбранное из 1-6, и R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H, C₁-C₆алкил или C₃-C₇циклоалкил.

В третьем аспекте предусмотрена кристаллическая форма диэтиламинного сольвата соединения 1, обозначенная как полиморф, представляющий собой форму В, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при угловых положениях 13,8 и 21,3, где для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$, как измерено посредством порошковой рентгеновской дифракции при температуре окружающей среды с использованием (Cu K α) длины волны рентгеновского излучения, составляющей 1,5406 Å. В одном варианте осуществления третьего аспекта порошковую рентгеновскую дифракцию определяют при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 25°C.

В четвертом аспекте предусмотрен способ получения аминного сольвата соединения 1, где амин представляет собой:

(i) NHR¹R², где (1) R¹ представляет собой водород, и R² представляет собой C₂-C₁₂алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил или C₃-C₇циклоалкил-C₁₋₆алкил; (2) R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил или C₃-C₇циклоалкил-C₁₋₆алкил, и R² представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил или C₃-C₇циклоалкил-C₁₋₆алкил; или (3) R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклиламин; или

(ii) $R^3R^4N-(CH_2)_n-NR^5R^6$, где n представляет собой целое число, выбранное из 1-6, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_7 циклоалкил, включающий:

(a1) приведение в контакт соединения 1 с амином NHR^1R^2 или $R^3R^4-N-(CH_2)_n-R^5R^6$, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , а также n являются такими, как определено в (i) и (ii) соответственно, в присутствии или в отсутствие одного или нескольких подходящих органических растворителей;

(b1) необязательно добавление (i) одного или нескольких антирастворителей и/или (ii) твердой кристаллической затравки соединения 1, или твердой кристаллической затравки аминного сольвата соединения 1, или их комбинации к смеси из стадии (a1) с осаждением аминного сольвата соединения 1;

(c1) выделение твердого вещества из стадии (b1) с получением твердого аминного сольвата соединения 1 и

(d1) необязательно превращение аминного сольвата соединения 1 из любой из стадий от (a1) до (c1) в соединение 1.

Предусмотрен способ согласно четвертому аспекту, дополнительно включающий получение соединения 1 из стадии (a1), включающий:

(a) обработку 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила дезоксифторирующим средством с основанием или без него в подходящем органическом растворителе и необязательно в присутствии тригидрофторида триэтиламина ($Et_3N \cdot 3HF$) и

(b) очистку смеси из стадии (a) с получением соединения 1.

В пятом аспекте предусмотрен способ получения полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму В, диэтиламинного сольвата соединения 1, как описано в вариантах осуществления С1-С9 (раскрытых в данном документе ниже), включающий:

(a2) приведение в контакт 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (соединение 1) с диэтиламином в присутствии или в отсутствие одного или нескольких подходящих органических растворителей;

(b2) необязательно добавление (i) одного или нескольких антирастворителей и/или (ii) кристаллической затравки соединения 1, или твердой кристаллической затравки

аминного сольвата соединения 1, или их комбинации к смеси из стадии (a2) для осаждения полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму В, диэтиламинного сольвата соединения 1; и

(c2) выделение полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму В, диэтиламинного сольвата соединения 1 и

(d2) необязательно превращение полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму В, диэтиламинного сольвата соединения 1 из стадии (c2) в соединение 1.

В шестом аспекте предусмотрен способ получения полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А (как определено в вариантах осуществления А1-А11 ниже в данном документе), из диэтиламинного сольвата соединения 1, включающий:

(a3) удаление диэтиламина из диэтиламинного сольвата соединения 1 и

(b3) необязательно обеспечение перекристаллизации полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, полученного на стадии (a3).

В седьмом аспекте предусмотрен способ получения полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму А, 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (соединение 1), включающий:

(a4) приведение в контакт раствора соединения 1 в одном или нескольких подходящих органических растворителях с одним или несколькими антирастворителями;

(b4) необязательно добавление твердой кристаллической затравки соединения 1 и

(c4) выделение полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, из смеси.

В восьмом аспекте предусмотрен способ получения соединения 1 из 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, включающий:

(a5) обработку 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила

перфторбутансульфонилфторидом (PBSF) и $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ в присутствии органического основания в одном или нескольких подходящих органических растворителях;

(b5) очистку смеси из стадии (a5) с получением соединения 1;

(c5) обязательно превращение соединения 1 из стадии (b5) в аминный сольват согласно второму аспекту или любым его вариантам осуществления, раскрытым в данном документе ниже; и

(d5) обязательно превращение аминного сольвата соединения 1, полученного на стадии (c5), в полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, как раскрыто в первом аспекте или любых его вариантах осуществления, раскрытых в данном документе ниже.

В девятом аспекте предусмотрена твердая композиция, содержащая диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила ("DEA-сольвата соединения 1") и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (соединение 1) в композиции составляет приблизительно 1 часть DEA-сольвата на 9 или меньше частей соединения 1. В одном варианте осуществления девятого аспекта предусмотрена твердая композиция, содержащая диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:9 до приблизительно 1:0,001.

В десятом аспекте предусмотрен способ лечения заболевания, поддающегося лечению путем ингибирования $\text{HIF-}2\alpha$, у пациента, предпочтительно пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение пациенту, предпочтительно пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества полиморфа соединения 1, представляющего собой

кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, в фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном варианте осуществления десятого аспекта заболевание представляет собой рак, такой как рак почки, светлоклеточная почечноклеточная карцинома, рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома (HCC), рак поджелудочной железы, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, рак желудка, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак (CRC), аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC), рак желчевыводящих путей (BTC), глиобластома (см. PNAS 2017, 114, E6137-E6146), нейробластома, феохромоцитомы и параганглиомы (см. European Journal of Cancer 2017, 86, 1-4), соматостатиномы, гемангиобластомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоли гипофиза, лейомиомы, лейомиосаркомы, полицитемия, опухоли сетчатки, виды рака с одной или несколькими мутациями EPAS1/HIF2A, такие как рак матки, феохромоцитома/параганглиома, меланома, рак желудка, аденокарцинома легкого, рак пищевода, плоскоклеточный рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак печени, колоректальный рак, рак молочной железы, почечноклеточная карцинома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, глиобластома, тимома, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, саркома и глиомы низкой степени злокачественности, а также виды рака с одной или несколькими мутациями ELOC/TCEB1, такие как рак предстательной железы, рак матки, рак печени, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак яичника, аденокарцинома легкого, рак головы и шеи, рак желудка, рак, представляющий собой саркому, колоректальный рак, плоскоклеточный рак легкого, рак пищевода, диффузная В-крупноклеточная лимфома, меланома, почечноклеточная карцинома, рак шейки матки, феохромоцитома/параганглиома, аденокистозная карцинома, острый миелоидный лейкоз, глиобластома и глиомы низкой степени злокачественности.

В другом варианте осуществления заболевания, не представляющие собой рак, при которых может быть получена польза от ингибирования Hif-2 α , включают болезнь VHL (фон Гиппеля-Линдау) (см. Oncotarget, 2015, 6, 23036-23037), РАН (гипертензию легочной артерии) (см. Mol. Cell. Biol. 2016, 36, 1584-1594), эзофагит, рефлюкс-эзофагит (см. Current Opinion in Pharmacology 2017, 37: 93-99), стеатоз печени (см. Nature Medicine 2017, 23, 1298-1308), NASH, воспалительное заболевание, такое как воспалительное заболевание кишечника (см. Nature Reviews gastroenterology & Hepatology 2017, 14, 596), аутоиммунное заболевание, такое как реакция "трансплантат против хозяина" (см. Blood, 2015, 126, 1865), и перенасыщение железом.

В одиннадцатом аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В двенадцатом аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция, полученная из полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В тринадцатом аспекте предусмотрен способ ингибирования HIF2 α , при этом способ включает приведение HIF2 α в контакт с полиморфом соединения 1, представляющим собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе; или приведение HIF2 α в контакт с фармацевтической композицией, содержащей полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В четырнадцатом аспекте предусмотрен полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, для применения в лечении заболевания, опосредованного HIF-2 α . В одном варианте осуществления четырнадцатого аспекта заболевание представляет собой заболевания, раскрытые в данном документе, включая заболевания, раскрытые в первом варианте осуществления десятого аспекта.

В любом из вышеупомянутых аспектов, включающих лечение рака, предусмотрены дополнительные варианты осуществления, включающие введение полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противораковым средством, таким как ингибитор EGFR, представляющий собой gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб, икотиниб, нератниб, роцилетиниб, цетуксимаб, панитумумаб, залутумумаб, нимотузумаб или матузумаб. В другом варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его

вариантов осуществления, вводят в комбинации с ингибитором HER2/нец, включающим лапатиниб, трастузумаб и пертузумаб. В другом варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, вводят в комбинации с ингибитором PI3k/mTOR, включающим иделалисиб, бупарлисиб, BYL719 и LY3023414. В другом варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, вводят в комбинации с ингибитором VEGF, таким как бевацизумаб, и/или ингибиторами нескольких тирозинкиназ, такими как сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и кабозантиниб. В другом варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, как определено в первом аспекте выше или в любом из его вариантов осуществления, вводят в комбинации с иммунотерапевтическими средствами, такими как ингибиторы PD-1 и PD-L1, ингибиторы CTLA4, ингибиторы IDO, ингибиторы TDO, агонисты A2A, агонисты A2B, агонисты STING, агонисты RIG-1, ингибиторы Tyro/Axl/Mer, ингибиторы глутаминазы, ингибиторы аргиназы, ингибиторы CD73, ингибиторы CD39, ингибиторы TGF- β , IL-2, интерферон, ингибиторы PI3K- γ , ингибиторы CSF-1R, агонисты GITR, агонисты OX40, антагонисты TIM-3, антагонисты LAG-3, средства терапии на основе CAR-T и терапевтические вакцины. В случае применения комбинированной терапии средства можно вводить одновременно или последовательно.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 представлена иллюстративная XRPD-дифрактограмма полиморфа диэтиламинного (DEA) сольвата соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму В, полученного в соответствии со способом, описанным в примере 4.

На ФИГ. 2 представлен иллюстративный спектр ^1H -ЯМР диэтиламинного сольвата соединения 1, полученного в соответствии со способом, описанным в примере 4.

На ФИГ. 3 представлена иллюстративная XRPD-дифрактограмма полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, полученного в соответствии со способом, описанным в примере 3.

На ФИГ. 4 представлены сравнительные XRPD-дифрактограммы полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, полученного в соответствии со способом, описанным в примере 3, и полиморфа диэтиламинного сольвата

соединения 1, представляющего собой форму В, полученного в соответствии со способом, описанным в примере 4.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Если не указано иное, следующие термины, применяемые в описании и формуле изобретения, определены для целей данной заявки и имеют следующие значения.

"Алкил" означает линейный или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал из одного - шести атомов углерода, т. е. C₁-C₆алкил, если не указано иное, например, C₂-C₁₂алкил означает алкильный радикал (т. е. линейный или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал), как определено выше, который содержит 2-12 атомов углерода. Примеры включают без ограничения метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил, пентил и т. п.

"C₁-C₆алкилен" означает линейный или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал из одного - шести атомов углерода. Примеры включают без ограничения метилен, -CH₂CH₂-,

-CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- (и их изомеры), -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- (и его изомеры) и т. п.

"C₂-C₆алкенил" означает линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал из двух - шести атомов углерода, содержащий одну двойную связь. Примеры включают без ограничения винил, аллил и т. п.

"C₂-C₆алкинил" означает линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал из двух - шести атомов углерода, содержащий одну тройную связь. Примеры включают без ограничения этинил, пропаргил и т. п.

"C₃-C₇циклоалкил" означает моноциклический насыщенный одновалентный углеводородный радикал с тремя - семью атомами углерода, необязательно замещенный одним или двумя алкилами. Примеры включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.

"C₃-C₇циклоалкил-C₁₋₆алкил" означает группу -C₁₋₆алкилен-R, где C₁₋₆алкилен является таким, как определено выше, и R представляет собой C₃-C₇циклоалкил, как определено выше. Примеры включают без ограничения циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил и т. п.

"Циклиламин" означает насыщенное моноциклическое кольцо из 4-8 атомов кольца, в котором один атом кольца представляет собой азот, а дополнительный атом кольца может представлять собой гетероатом, независимо выбранный из N, O и S(O)_n, где n представляет собой целое число, выбранное из 0-2, при этом остальные атомы кольца представляют собой C. Циклиламин может быть замещен одним или двумя алкилами, как определено в данном документе. Иллюстративные примеры включают без ограничения пирролидин, пиперидин, гомопиперидин, морфолин, пиперазин, тиоморфолин и т. п.

Термин "сольват" относится к формам соединения, в которых соединение ассоциировано нековалентной связью с молекулой растворителя. Эта физическая ассоциация может включать водородную связь. Как используется в данном документе, аминный сольват соединения 1 относится к формам соединения 1, которые ассоциированы с амином NHR¹R² или R³R⁴N-(CH₂)_n-NR⁵R⁶, каждый из которых является таким, как определено в данном документе, и включает как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В определенных случаях аминный сольват соединения 1 является выделяемым, например, когда молекула амина встроена в кристаллическую решетку кристаллического твердого соединения 1. В определенных случаях аминный сольват соединения 1 присутствует *in situ*. Таким образом, аминный сольват соединения 1 включает как выделяемые сольваты, так и сольваты *in situ*. Аминный сольват соединения 1, присутствующий *in situ*, также называется в данном документе аддуктами.

Настоящее изобретение включает полиморфную форму соединения 1 и диэтиламинный сольват соединения 1. Полиморфы представляют собой кристаллические формы соединения, которые отличаются расположением молекул данного соединения в кристаллической решетке. Следовательно, одно соединение может служить основой для образования различных полиморфных форм. Полиморфы соединения обычно характеризуются различными температурами плавления, значениями растворимости, значениями плотности и оптическими свойствами. Полиморфные формы соединения можно различать посредством ряда методик, хорошо известных из уровня техники, таких как рентгеновская дифрактометрия, IR или рамановская спектроскопия.

"XRPD" означает порошковую рентгеновскую дифракцию, аналитическую методику, посредством которой измеряют дифракцию рентгеновских лучей в присутствии твердого компонента. Материалы, которые являются кристаллическими и характеризуются регулярно повторяющимся размещением атомов, генерируют отличительную порошковую дифрактограмму.

Как используется в данном документе, "по сути не содержащий" относится к полиморфу соединения 1 (*m. e.* 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила), представляющему собой кристаллическую форму А, который содержит менее чем приблизительно 10% по весу энантиомера соединения 1, 3-фтор-5-(((1R,2aS)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (далее в данном документе "энантиомер (1R,2aS)"). В одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 8% по весу энантиомера (1R,2aS). В другом варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 7% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 6% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 5% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 4% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 3% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 2% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 1% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,8% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,7% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,6% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,5% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,4% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте

осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,3% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,2% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,1% по весу энантиомера (1R,2aS). В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,05% по весу энантиомера (1R,2aS).

"По сути чистый", как используется в данном документе, относится к твердой форме соединения 1, которая содержит менее чем приблизительно 5% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 5% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. Фраза "полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, является по сути чистым" означает, что полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, содержит менее чем приблизительно 5% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 5% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 4% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 4% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В другом варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 3% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 5% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 2% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 2% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 1% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 1% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,9% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,9% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму

А, содержит менее чем приблизительно 0,8% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,8% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,7% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,7% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,6% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,6% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,5% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,5% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,4% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,4% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,3% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,3% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,2% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,2% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. В еще одном варианте осуществления полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, содержит менее чем приблизительно 0,1% по весу общего количества примесей или менее чем приблизительно 0,1% общего количества примесей, как измерено посредством HPLC. Примеси включают без ограничения побочные продукты синтеза, остаточные исходные материалы, реагенты, остаточный органический растворитель и т. п.

Как используется в данном документе, "по сути идентичный" относится к измеренным физическим характеристикам, которые сопоставимы по значению или следам данных, которые сопоставимы по положению пика и амплитуде или интенсивности в пределах масштаба вариаций, которые обычно ассоциированы с расположением образца, или его обработкой, или идентичностью прибора, применяемого для получения следов или физических характеристик, или вследствие других изменений или флуктуаций, обычно

встречающихся в лабораторных условиях или аналитических приборах или среди них.

Как используется в данном документе, термин "осуществление реакции", "обработка" или "приведение в контакт" при описании определенного способа используется так, как это известно из уровня техники, и обычно относится к объединению химических реагентов таким образом, чтобы обеспечить возможность их взаимодействия на молекулярном уровне с достижением химического или физического преобразования. "Осуществление реакции", "обработку" или "приведение в контакт" на стадиях способов, описанных в данном документе, можно проводить в течение периода времени и в условиях, подходящих для получения идентифицированного продукта.

Как используется в данном документе, "антирастворитель" означает растворитель, в котором соединение 1 или диэтиламинный сольват соединения 1 является менее растворимым. В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение 1 является менее растворимым. В другом варианте осуществления антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение 1 характеризуется растворимостью, составляющей менее чем приблизительно 50 мг/мл. В еще одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой растворитель, в котором антирастворитель соединения 1 представляет собой растворитель, в котором соединение 1 характеризуется растворимостью, составляющей менее чем приблизительно 25 мг/мл.

"Подходящий органический растворитель" или "первый подходящий органический растворитель" относится к органическому растворителю, который в условиях реакций из способов, раскрытых в данном документе, не вступает в какую-либо существенную реакцию ни с реагентами, ни с промежуточными соединениями и/или продуктами при температурах, при которых осуществляются реакции. Данную реакцию, раскрытую в данном документе, можно осуществлять в одном органическом растворителе или в смеси двух или более органических растворителей. Примеры подходящих органических растворителей, которые можно применять в реакциях, описанных в данном документе, включают полярные (протонные и/или апротонные) и неполярные органические растворители, например, галогенированные алканы, такие как четыреххлористый углерод, хлороформ, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан и т. п.; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир и т. п.; спирты, такие как метанол,

этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутиловый спирт, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт и т. п.; сложные эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат и т. п.; кетоны, такие как ацетон и т. п.; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, или алканы, такие как циклогексан, пентан, гексан, гептан и т. п. Дополнительные органические растворители, которые можно применять в реакциях, описанных в данном документе, включают полярные органические растворители, включая без ограничения ацетонитрил, диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид, этилацетат, спирты и т. п. Если полярные органические растворители (например, спирты, ацетонитрил, DMF, N-метилпирролидинон, нитрометан) содержат воду, они называются в данном документе водным органическим растворителем. В зависимости от характера стадии реакции растворители, которые являются подходящими для конкретной стадии реакции, могут быть легко выбраны специалистом в данной области.

Способы, описанные в данном документе, можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным из уровня техники. Например, образование продукта можно контролировать посредством спектроскопических способов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия или масс-спектрометрия; или посредством хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) или тонкослойная хроматография. Соединения, полученные посредством реакций, можно очищать любым подходящим способом, известным из уровня техники. Например, хроматография (среднего давления) на подходящем адсорбенте (например, силикагеле, оксиде алюминия и т. п.), HPLC или препаративная тонкослойная хроматография; дистилляция; сублимация, растирание или перекристаллизация. Чистота соединений, как правило, определяется физическими способами, такими как измерение температуры плавления (в случае твердого вещества), получение спектра ЯМР или осуществление разделения посредством HPLC.

"Спирт" относится к алифатическому углеводородному соединению, которое несет одну или несколько, например, 1 или 2 гидроксигруппы. Иллюстративные примеры включают без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол, 1,2-пропандиол и т. п.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают:

соли присоединения кислоты, образованные с использованием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с использованием органических кислот, таких как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метилден-бис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.; или

соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, либо образует координационную связь с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, *N*-метилглюкамин и т. п. Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли нетоксичны. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

"Фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество" означают носитель или вспомогательное вещество, которые являются применимыми в получении фармацевтической композиции, которая в целом является безопасной, нетоксичной и не является ни биологической, ни как-либо иначе нежелательной, и включают носитель или вспомогательное вещество, которые являются приемлемыми для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения в отношении человека. "Фармацевтически приемлемые носитель/вспомогательное вещество", применяемые в описании и формуле изобретения, включают как одно, так и больше одного такого вспомогательного вещества.

Термин "необязательно" или "необязательный", используемый в данном документе, означает, что описанные далее явление или обстоятельство могут, но не обязательно, произойти, и что настоящее описание включает случаи, когда явление или обстоятельство происходят, и случаи, в которых они не происходят. Например, фраза "необязательное превращение аминного сольвата соединения 1, полученного на любой из стадий (a1) - (c1), в соединение 1" на стадии (d1) четвертого аспекта раздела "Сущность изобретения" означает, что способ, описанный в четвертом аспекте, может включать или может не включать стадию, на которой аминный сольват соединения 1 из любой из стадий (a1) - (c1) превращается в соединение 1.

Термин "приблизительно", применяемый в данном документе, предназначен для определения числовых значений, которые он преобразовывает, указывая такое значение в виде переменной в пределах допустимой погрешности. Если на схеме или в таблице данных не указан конкретный предел погрешности, такой как стандартное отклонение для приведенного среднего значения, термин "приблизительно" следует понимать как означающий диапазон, который будет охватывать значения, составляющие $\pm 10\%$, предпочтительно $\pm 5\%$ от указанного значения, причем в него включены само указанное значение и диапазон.

Предполагается, что термин "заболевание", применяемый в данном документе, в целом является синонимичным терминам "нарушение", "синдром" и "состояние" (как в случае медицинского состояния) и применяется взаимозаменяемо с ними, поскольку все они отображают ненормальное состояние организма человека или животного или одной из его частей, нормальное функционирование которой нарушено, сопровождающееся, как правило, характерными признаками и симптомами и вызывающее снижение продолжительности или качества жизни у человека или животного.

Термин "комбинированная терапия" означает введение двух или более терапевтических средств для лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение данных терапевтических средств по сути одновременно, как, например, в одной капсуле, содержащей фиксированное соотношение активных ингредиентов, или в нескольких, отдельных капсулах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также охватывает последовательное применение каждого типа терапевтического средства. В каждом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты от

комбинации лекарственных средств при лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Термин "пациент" в целом является синонимичным термину "субъект" и включает всех млекопитающих, в том числе людей. Примеры пациентов включают людей, сельскохозяйственных животных, таких как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, и домашних животных, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно пациентом является человек.

"Осуществление лечения" или "лечение" заболевания включает:

(1) подавление заболевания, т. е. остановку (т. е. стабилизацию) или снижение развития заболевания или его клинических симптомов; или

(3) облегчение заболевания, т. е. обеспечение ремиссии заболевания или его клинических симптомов.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которое при введении пациенту для лечения заболевания является достаточным для обеспечения такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет изменяться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т. д. млекопитающего, подлежащего лечению.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В представленных ниже вариантах осуществления диапазон нумерации числовых значений вариантов осуществления может относиться к диапазону нумерации других вариантов осуществления. В качестве примера в варианте осуществления D, представленном ниже, варианты осуществления D47-D54 способа относятся к диапазону числовых значений вариантов осуществления C2-C9 соответственно, композиции из веществ согласно варианту осуществления C, а варианты осуществления D60-69 относятся к диапазону числовых значений вариантов осуществления A2-A11 соответственно, композиции из веществ согласно варианту осуществления A. Это означает, что посредством способа в вариантах осуществления D47-D54 получают, соответственно, продукт согласно вариантам осуществления C2-C9, а именно посредством способа в варианте осуществления D47 получают продукт согласно варианту осуществления C2, посредством способа в варианте осуществления C48 получают продукт согласно варианту осуществления C3 и т. д. Аналогично посредством способа в варианте осуществления D60

получают продукт согласно варианту осуществления А2, посредством способа в варианте осуществления D69 получают продукт согласно варианту осуществления А11.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение включает следующее.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ А

А1. В варианте осуществления А1 предусмотрен полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в первом аспекте в разделе "Сущность изобретения".

А2. В варианте осуществления А2 предусмотрен полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, согласно варианту осуществления А1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А дополнительно содержит пик при угловом положении 20,1, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

А3. В варианте осуществления А3 предусмотрен полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, согласно варианту осуществления А1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А дополнительно содержит пики при угловых положениях 12,9 и 20,1, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

А4. В варианте осуществления А4 предусмотрен полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, согласно варианту осуществления А1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А дополнительно содержит пики при угловых положениях 11,4, 12,9 и 20,1, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

А5. В варианте осуществления А5 предусмотрен полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, согласно варианту осуществления А1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А дополнительно содержит пики при угловых положениях 10,1, 11,4, 12,9 и 20,1, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

А6. В варианте осуществления А6 предусмотрен полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть пиков, по меньшей

мере семь пиков или по меньшей мере восемь пиков при угловых положениях, выбранных из таблицы 1 ниже, где для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Таблица 1

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
9,2	9,59	6,9
10,1	8,79	19,5
11,4	7,75	21,6
12,9	6,87	21,6
13,7	6,48	15,2
14,0	6,33	3,5
15,4	5,75	3,8
15,8	5,59	100
16,6	5,35	9,8
17,4	5,09	6,7
18,0	4,93	10,2
18,6	4,77	25,3
19,6	4,53	15,3
20,1	4,41	24,3
20,7	4,29	4
21,0	4,23	3,9
21,4	4,15	13,2
21,7	4,09	18,5
22,1	4,03	10,6
22,6	3,94	5,3
23,8	3,74	3
24,1	3,69	4,5
25,0	3,55	14,7
26,0	3,43	13,9
26,7	3,33	3,4

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
27,2	3,28	6,4
27,6	3,23	4,4
27,8	3,20	3,8
28,2	3,16	7,3
29,0	3,07	6,2
29,6	3,02	9,3
30,1	2,97	4,4
30,6	2,92	3
31,0	2,88	2,9
31,7	2,82	3,5
31,9	2,80	4
32,4	2,76	5,1
33,6	2,66	5,4
34,2	2,62	3,3
34,6	2,59	4,3
35,4	2,53	3,2
35,8	2,50	3,3

А7. В варианте осуществления А7 предусмотрен полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, согласно варианту осуществления А6, где по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть пиков выбраны из 10,1, 11,4, 12,9, 13,7, 15,8, 18,6, 19,6, 20,1, 21,4, 21,7, 25,0 и 26,0, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$. В варианте осуществления А6 по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть пиков выбраны из 10,1, 11,4, 12,9, 13,7, 15,8, 18,0, 19,6, 20,1, 21,4, 21,7, 25,0 и 26,0, где для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

A8. В варианте осуществления A8 предусмотрен полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути идентичной той, которая показана на фиг. 3.

A9. В варианте осуществления A9 предусмотрен полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, согласно любому из A1-A8, где для угловых положений указанных рентгеновских дифракционных пиков может иметь место отклонение на $\pm 0,1^\circ 2\theta$.

A10. В варианте осуществления A10 полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, согласно любому из A1-A9 является по сути чистым.

A11. В варианте осуществления A10 полиморф, представляющий собой кристаллическую форму А, согласно любому из A1-A10, по сути не содержит энантиомер соединения 1, 3-фтор-5-(((1R,2aS)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1Н-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ В

B1. В варианте осуществления B1 предусмотрен аминный сольват соединения 1, как определено во втором аспекте раздела "Сущность изобретения".

B2. В варианте осуществления B2 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления B1, где амин представляет собой NHR^1R^2 .

B3. В варианте осуществления B3 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления B1, где амин представляет собой $\text{R}^3\text{R}^4\text{-N-(CH}_2)_n\text{-NR}^5\text{R}^6$.

B4. В варианте осуществления B4 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления B1 или B2, где R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил- C_{1-6} алкил.

B5. В варианте осуществления B5 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления B1, B2 или B4, где R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкил.

B6. В варианте осуществления B6 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления B1, B2 или B4, где R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил.

В6А. В варианте осуществления В6А предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1, В2 или В4, где R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил- C_{1-6} алкил.

В7. В варианте осуществления В7 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В2, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 циклоалкил- C_{1-6} алкил.

В8. В варианте осуществления В8 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1, В2 или В7, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В9. В варианте осуществления В9 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1, В2 или В7, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

В10. В варианте осуществления В10 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1, В2 или В7, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил- C_{1-6} алкил.

В10А. В варианте осуществления В10А предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В2, где R^1 и R^2 независимо представляют собой C_3 - C_7 циклоалкил- C_{1-6} алкил.

В11. В варианте осуществления В11 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В2, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклиламин.

В12. В варианте осуществления В12 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В3, где значение n выбрано из 2-5. В первом варианте осуществления В12 n равняется 3-5. Во втором варианте осуществления В12 n равняется 4 или 5.

В13. В варианте осуществления В13 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В3, где значение n выбрано из 2-4. В первом варианте осуществления В13 n равняется 3 или 4. Во втором варианте осуществления В13 n равняется 3.

В14. В варианте осуществления В14 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В3, где n равняется 2 или 3.

В15. В варианте осуществления В15 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В3, где n равняется 2.

В16. В варианте осуществления В16 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В15 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^3 представляет собой водород.

В17. В варианте осуществления В17 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В15 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В18. В варианте осуществления В18 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В15 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^3 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

В19. В варианте осуществления В19 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В18 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^4 представляет собой водород.

В20. В варианте осуществления В20 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В18 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В21. В варианте осуществления В21 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В18 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^4 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

В22. В варианте осуществления В22 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В21 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^5 представляет собой водород.

В23. В варианте осуществления В23 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В21 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В24. В варианте осуществления В24 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В21 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^5 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

В25. В варианте осуществления В25 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В24 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R⁶ представляет собой водород.

В26. В варианте осуществления В26 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В24 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил.

В27. В варианте осуществления В27 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В24 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R⁶ представляет собой C₃-C₇циклоалкил.

В28. В варианте осуществления В28 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В2 и В4-В6А, где амин представляет собой этиламин, н-пропиламин, изопропиламин, н-бутиламин, втор-бутиламин, трет-бутиламин, н-пентиламин, втор-пентиламин, пентил-3-амин, неопентиламин, н-гексиламин, 2-гексиламин, 3-гексиламин, изогексиламин, 1-метилпентиламин, 2-этилбутиламин, 2-метилпентиламин, 1,1-диметилбутиламин, 1,3-диметилбутиламин, 3,3-диметилбутиламин, 2-метил-3-пентиламин, 3-метилпентиламин, 3-метил-3-пентиламин, 3-метил-2-пентиламин, 2-метилбутиламин, 1,2,2-триметилпропиламин, циклопропиламин, циклобутиламин, циклопентиламин, циклогексиламин, циклобутилметиламин, циклопропилметиламин, 2-метилциклопропиламин, 2-циклопропилэтиламин, 2-метилциклопентиламин, 3-метилциклопентиламин, циклопентилметиламин, 2-циклобутилэтиламин, 3-циклопропилпропиламин, 2-этилциклопропиламин, аллиамин или пропаргиламин.

В29. В варианте осуществления В29 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В2, В4 и В5, где амин представляет собой этиламин, н-пропиламин, изопропиламин, н-бутиламин, втор-бутиламин, трет-бутиламин, н-пентиламин, втор-пентиламин, пентил-3-амин, неопентиламин, н-гексиламин, 2-гексиламин, 3-гексиламин, изогексиламин, 1-метилпентиламин, 2-этилбутиламин, 2-бутиламин, 2-метилпентиламин, 1,1-диметилбутиламин, 1,3-диметилбутиламин, 3,3-диметилбутиламин, 2-метил-3-пентиламин, 3-метилпентиламин, 3-метил-3-пентиламин, 3-метил-2-пентиламин, 2-метилбутил-1-амин или 1,2,2-триметилпропиламин.

В30. В варианте осуществления В30 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В2, В4 и В6, где амин представляет собой

циклопропиламин, циклобутиламин, циклопентиламин, циклогексиламин, 2-метилциклопропиламин, 2-метилциклопентиламин, 3-метилциклопентиламин или 2-этилциклопропиламин.

В31. В варианте осуществления В31 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В2 и В7-В10, где амин представляет собой N-метилэтиламин, диэтиламин, N-метил-н-пропиламин, N-метилизопропиламин, N-аллилметиламин, N-метилпропаргиламин, N-этил-н-пропиламин, N-этилизопропиламин, N-метилбутиламин, N-метил-2-бутиламин, N-*трет*-бутилметиламин, N-метилциклобутиламин, N-этилциклопропиламин, 1-циклопропил-N-метилметанаминамин, N-этилпроп-2-ин-1-амин, N-этилаллиламин, N-метилпентиламин, N-метил-2-пентиламин, N-метил-3-пентиламин, N,3-диметилбутан-2-амин, N,2-диметилбутан-2-амин, N,3-диметилбутан-2-амин, N-метилциклопентиламин, N-этил-1-бутиламин, N-этил-2-бутиламин, N-этил-2-метил-2-пропиламин, N-этил-2-метилпропиламин, N-этилциклобутиламин, ди-н-пропиламин, диизопропиламин, N-изопропилпропиламин, диаллиламин, дипропаргиламин или аллилпропаргиламин. В одном варианте осуществления В31 амин не представляет собой диэтиламин.

В32. В варианте осуществления В32 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В2, В7 и В8, где амин представляет собой N-метилэтиламин, диэтиламин, N-метил-н-пропиламин, N-метилизопропиламин, N-этил-н-пропиламин, N-этилизопропиламин, N-метилбутиламин, N-метил-2-бутиламин, N-*трет*-бутилметиламин, N-метилпентил-1-амин, N-метил-2-пентиламин, N-метил-3-пентиламин, N,3-диметилбутан-2-амин, N,2-диметилбутан-2-амин, N,3-диметилбутан-2-амин, N-этил-1-бутиламин, N-этил-2-бутиламин, N-этил-2-метил-2-пропиламин, N-этил-2-метилпропиламин, ди-н-пропиламин, диизопропиламин или N-изопропилпропиламин. В одном варианте осуществления В32 амин не представляет собой диэтиламин.

В33. В варианте осуществления В33 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В2, В7 и В9, где амин представляет собой N-метилциклобутиламин, N-этилциклопропиламин, N-метилциклопентиламин или N-этилциклобутиламин.

В34. В варианте осуществления В34 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В2 и В11, где амин представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, азепан или азокан.

В35. В варианте осуществления В35 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1, В3 и В12-В16, В19, В20, В22, В23 и В25, где амин представляет собой этилендиамин, пропан-1,3-диамин, бутан-1,4-диамин, пентан-1,5-диамин, гексан-1,6-диамин, N¹,N²-диметилэтан-1,2-диамин или N¹,N²-диэтилэтан-1,2-диамин.

В36. В варианте осуществления В36 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В2, где амин представляет собой N-метилэтиламин, диэтиламин, N-метил-н-пропиламин, N-метилизопропиламин, N-этил-н-пропиламин, N-этилизопропиламин, азетидин, пирролидин, пиперидин или морфолин.

В37. В варианте осуществления В37 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В1 или В36, где амин представляет собой диэтиламин.

В38. В варианте осуществления В38 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В37, где стехиометрическое соотношение диэтиламина и соединения 1 в диэтиламинном сольвате соединения 1 составляет приблизительно 1:1.

В39. В варианте осуществления В39 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1-В38, где аминный сольват соединения 1 представляет собой твердое вещество.

В39А. В варианте осуществления В39А предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В37, В38 или В39, где аминный сольват соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество.

В40. В варианте осуществления В40 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В1-В38, где аминный сольват соединения 1 присутствует *in situ*.

В41. В варианте осуществления В41 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В40, где аминный сольват соединения 1 присутствует в смеси, содержащей один или несколько подходящих органических растворителей, соединение 1 и амин.

В42. В варианте осуществления В42 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В37, где диэтиламинный сольват соединения 1 присутствует в смеси, содержащей один или несколько подходящих органических растворителей, соединение 1 и диэтиламин.

В43. В варианте осуществления В43 предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В40-В42, где один или несколько подходящих органических растворителей представляют собой полярный органический растворитель, независимо выбранный из простых эфиров, спиртов, сложных эфиров, галогенированных алканов, кетонов, диметилформаида, диметилацетаида, ацетонитрила, нитрометана, *n*-метилпирролидинона, толуола и ксилола.

В43а. В варианте осуществления В43а предусмотрен аминный сольват согласно любому из вариантов осуществления В40-В43, где один или несколько подходящих органических растворителей представляют собой полярный органический растворитель, независимо выбранный из простых эфиров, сложных эфиров, галогенированных алканов, кетонов, диметилформаида, диметилацетаида, ацетонитрила, нитрометана, *n*-метилпирролидинона, толуола и ксилола.

В44. В варианте осуществления В44 предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В43, где один или несколько подходящих органических растворителей независимо выбраны из *n*-пентанола, метанола (MeOH), этанола, *n*-пропанола, изопропанола (IPA), *n*-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (MTBE), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), *n*-пропилацетата, изопропилацетата (IPAc), бутилацетата, *n*-метилпирролидинона (NMP), диметилформаида (DMF), диметилацетаида (DMAC), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (MEK), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

В44а. В варианте осуществления В44а предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В44, где один или несколько подходящих органических растворителей независимо выбраны из *n*-пентанола, метанола (MeOH), *n*-пропанола, изопропанола (IPA), *n*-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (MTBE), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), *n*-пропилацетата, изопропилацетата (IPAc), бутилацетата, *n*-метилпирролидинона (NMP), диметилформаида (DMF), диметилацетаида (DMAC), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (MEK), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

В44b. В варианте осуществления В44b предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления В43а, где один или несколько подходящих органических растворителей независимо выбраны из метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (МТВЕ), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопропилацетата (IPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP), диметилформамида (DMF), диметилацетамида (DMAC), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (МЕК), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

В45. В варианте осуществления В45 предусмотрен аминный сольват согласно вариантам осуществления В43-В44b, где подходящий органический растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ С

С1. В варианте осуществления С1 предусмотрен полиморф диэтиламинного сольвата соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму В, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в третьем аспекте в разделе "Сущность изобретения".

С2. В варианте осуществления С2 предусмотрена кристаллическая форма В согласно варианту осуществления С1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно содержит пик при угловом положении 8,4, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

С3. В варианте осуществления С3 предусмотрена кристаллическая форма В согласно варианту осуществления С1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно содержит пики при угловых положениях 8,4 и 23,5, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

С4. В варианте осуществления С4 предусмотрена кристаллическая форма В согласно варианту осуществления С1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно содержит пики при угловых положениях 8,4, 23,5 и 11,7, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

С5. В варианте осуществления С5 предусмотрена кристаллическая форма В согласно варианту осуществления С1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма

формы В дополнительно содержит пики при угловых положениях 8,4, 23,5, 11,7 и 9,5, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

С6. В варианте осуществления С6 предусмотрен полиморф диэтиламинного сольвата соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму В, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь или по меньшей мере восемь пиков при угловых положениях, выбранных из таблицы 2 ниже, где для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Таблица 2

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
7,5	11,71	0,6
8,4	10,57	28,0
9,5	9,35	10,3
10,6	8,35	0,2
11,1	7,98	0,5
11,7	7,55	12,1
12,2	7,27	1,3
12,5	7,10	1,3
13,1	6,77	0,5
13,4	6,61	0,6
13,8	6,41	100,0
14,6	6,06	7,5
15,4	5,74	1,8
15,8	5,61	0,6
16,7	5,29	0,5
17,1	5,19	2,1
17,7	5,00	1,9
19,0	4,68	8,9
19,2	4,61	0,7

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
19,5	4,54	1,2
19,8	4,47	0,6
20,1	4,41	1,6
20,6	4,30	2,0
21,3	4,17	46,2
21,8	4,08	0,8
22,3	3,99	2,8
22,6	3,94	6,0
23,1	3,85	1,1
23,3	3,82	5,5
23,5	3,78	16,0
24,7	3,60	7,9
25,2	3,53	6,3
25,6	3,48	3,0
26,3	3,39	0,9
26,7	3,33	0,3
27,2	3,27	0,4
27,6	3,23	1,2
27,8	3,21	1,6
28,2	3,16	3,8
28,6	3,12	2,3
29,5	3,03	5,8
29,6	3,02	3,8
30,0	2,98	3,0
30,4	2,94	0,6
31,1	2,87	4,4
31,9	2,81	0,5
32,4	2,76	0,5

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
33,0	2,72	2,7
33,5	2,68	0,4
34,3	2,61	0,4
34,9	2,57	0,9
35,3	2,54	0,9
35,6	2,52	0,8
36,4	2,46	5,5
36,8	2,44	0,8
37,8	2,38	1,0
38,3	2,35	1,3
39,2	2,30	0,3
39,3	2,29	0,5
39,6	2,27	0,6

C7. В варианте осуществления C7 предусмотрена кристаллическая форма В согласно варианту осуществления Сб, где по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или шесть пиков выбраны из 8,4, 9,5, 11,7, 13,8, 21,3 и 23,5, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ$ 2θ .

C8. В варианте осуществления C8 предусмотрена кристаллическая форма В полиморфа диэтиламинного сольвата соединения 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути идентичной той, которая показана на фиг. 1.

C9. В варианте осуществления C9 предусмотрена кристаллическая форма В согласно любому из C1-C8, где указанные пики характеризуются пределом погрешности, составляющим $\pm 0,1^\circ$ 2θ .

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ D

D1. В варианте осуществления D1 предусмотрен способ получения аминного сольвата соединения 1, как описано в четвертом аспекте раздела "Сущность изобретения".

D2. В варианте осуществления D2 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D1, где соединение 1 приводят в контакт с амином путем добавления соединения 1 к амину или путем добавления амина к смеси соединения 1 в одном или нескольких подходящих органических растворителях на стадии (a1).

D3. В варианте осуществления D3 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D1 или D2, где соединение 1 приводят в контакт с амином путем добавления амина к смеси соединения 1 в одном или нескольких подходящих органических растворителях на стадии (a1).

D4. В варианте осуществления D4 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3, где амин представляет собой NHR^1R^2 .

D5. В варианте осуществления D5 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3, где амин представляет собой $\text{R}^3\text{R}^4\text{-N-(CH}_2\text{)}_n\text{-NR}^5\text{R}^6$.

D5A. В варианте осуществления D5A предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4, где R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил- C_{1-6} алкил.

D6. В варианте осуществления D6 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D5A, где R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкил.

D7. В варианте осуществления D7 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D5A, где R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил.

D7A. В варианте осуществления D7A предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D5A, где R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил- C_{1-6} алкил.

D7B. В варианте осуществления D7B предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4, где R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, и R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил- C_{1-6} алкил.

D8. В варианте осуществления D8 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D7B, где R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, и R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

D9. В варианте осуществления D9 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D7B, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

D10. В варианте осуществления D10 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D7B, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил.

D10A. В варианте осуществления D10A предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4, где R^1 и R^2 независимо представляют собой C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил.

D11. В варианте осуществления D11 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклиламин.

D12. В варианте осуществления D12 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D5, где значение n выбрано из 2-5. В первом варианте осуществления D12 n равняется 3-5. Во втором варианте осуществления D12 n равняется 4 или 5.

D13. В варианте осуществления D13 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D5, где значение n выбрано из 2-4. В первом варианте осуществления D13 n равняется 3 или 4. Во втором варианте осуществления D13 n равняется 3.

D14. В варианте осуществления D14 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D5, где n равняется 2 или 3.

D15. В варианте осуществления D15 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D5, где n равняется 2.

D16. В варианте осуществления D16 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D15 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^3 представляет собой водород.

D17. В варианте осуществления D17 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D15 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

D18. В варианте осуществления D18 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D15 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^3 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

D19. В варианте осуществления D19 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D18 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^4 представляет собой водород.

D20. В варианте осуществления D20 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D18 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

D21. В варианте осуществления D21 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D18 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^4 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

D22. В варианте осуществления D22 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D21 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^5 представляет собой водород.

D23. В варианте осуществления D23 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D21 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

D24. В варианте осуществления D24 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1, и D3, и D12-D21, и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^5 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

D25. В варианте осуществления D25 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D24 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^6 представляет собой водород.

D26. В варианте осуществления D26 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D24 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

D27. В варианте осуществления D27 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3 и D12-D24 и подвариантов осуществления, содержащихся в них, где R^6 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

D28. В варианте осуществления D28 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D5A-D7, где амин представляет собой этиламин, н-пропиламин, изопропиламин, н-бутиламин, втор-бутиламин, трет-бутиламин, н-пентиламин, втор-пентиламин, пентил-3-амин, неопентиламин, н-гексиламин, 2-гексиламин, 3-гексиламин, изогексиламин, 1-метилпентиламин, 2-этилбутиламин, 2-метилпентиламин, 1,1-диметилбутиламин, 1,3-диметилбутиламин, 3,3-диметилбутиламин, 2-метил-3-пентиламин, 3-метилпентиламин, 3-метил-3-пентиламин, 3-метил-2-пентиламин, 2-метилбутиламин, 1,2,2-триметилпропиламин, циклопропиламин, циклобутиламин, циклопентиламин, циклогексиламин, циклобутилметиламин, циклопропилметиламин, 2-метилциклопропиламин, 2-циклопропилэтиламин, 2-метилциклопентиламин, 3-метилциклопентиламин, циклопентилметиламин, 2-циклобутилэтиламин, 3-циклопропилпропиламин, 2-этилциклопропиламин, аллиамин или пропаргиламин.

D29. В варианте осуществления D29 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4, D5A и D6, где амин представляет собой этиламин, н-пропиламин, изопропиламин, н-бутиламин, втор-бутиламин, трет-бутиламин, н-пентиламин, втор-пентиламин, пентил-3-амин, неопентиламин, н-гексиламин, 2-гексиламин, 3-гексиламин, изогексиламин, 1-метилпентиламин, 2-этилбутиламин, 2-бутиламин, 2-метилпентиламин, 1,1-диметилбутиламин, 1,3-диметилбутиламин, 3,3-диметилбутиламин, 2-метил-3-пентиламин, 3-метилпентиламин, 3-метил-3-пентиламин, 3-метил-2-пентиламин, 2-метилбутил-1-амин или 1,2,2-триметилпропиламин.

D30. В варианте осуществления D30 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4, D5A и D7, где амин представляет собой циклопропиламин, циклобутиламин, циклопентиламин, циклогексиламин, 2-метилциклопропиламин, 2-метилциклопентиламин, 3-метилциклопентиламин или 2-этилциклопропиламин.

D31. В варианте осуществления D31 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D7B-D9, где амин представляет собой N-метилэтиламин, диэтиламин, N-метил-н-пропиламин, N-метилизопропиламин, N-аллилметиламин, N-метилпропаргиламин, N-этил-н-пропиламин, N-этилизопропиламин, N-метилбутиламин, N-метил-2-бутиламин, N-трет-бутилметиламин, N-метилциклобутиламин, N-этилциклопропиламин, 1-циклопропил-N-

метилметанами́н, N-этилпроп-2-ин-1-амин, N-этиллаллиламин, N-метилпентиламин, N-метил-2-пентиламин, N-метил-3-пентиламин, N,3-диметилбутан-2-амин, N,2-диметилбутан-2-амин, N,3-диметилбутан-2-амин, N-метилциклопентиламин, N-этил-1-бутиламин, N-этил-2-бутиламин, N-этил-2-метил-2-пропиламин, N-этил-2-метилпропиламин, N-этилциклобутиламин, ди-н-пропиламин, диизопропиламин, N-изопропилпропиламин, диаллиламин, дипропаргиламин или аллилпропаргиламин. В одном варианте осуществления В31 амин не представляет собой диэтиламин.

D32. В варианте осуществления D32 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4, D7B и D8, где амин представляет собой N-метилэтиламин, диэтиламин, N-метил-н-пропиламин, N-метилизопропиламин, N-этил-н-пропиламин, N-этилизопропиламин, N-метилбутиламин, N-метил-2-бутиламин, N-трет-бутилметиламин, N-метилпентил-1-амин, N-метил-2-пентиламин, N-метил-3-пентиламин, N,3-диметилбутан-2-амин, N,2-диметилбутан-2-амин, N,3-диметилбутан-2-амин, N-этил-1-бутиламин, N-этил-2-бутиламин, N-этил-2-метил-2-пропиламин, N-этил-2-метилпропиламин, ди-н-пропиламин, диизопропиламин или N-изопропилпропиламин. В одном варианте осуществления В31 амин не представляет собой диэтиламин.

D33. В варианте осуществления D33 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4, и D7B, и D9, где амин представляет собой N-метилциклобутиламин, N-этилциклопропиламин, N-метилциклопентиламин или N-этилциклобутиламин.

D34. В варианте осуществления D34 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D4 и D11, где амин представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, азепан или азокан.

D35. В варианте осуществления D35 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D3, D5 и D12-D16, D19, D20, D22, D23 и D25, где амин представляет собой этилендиамин, пропан-1,3-диамин, бутан-1,4-диамин, пентан-1,5-диамин, гексан-1,6-диамин, N¹,N²-диметилэтан-1,2-диамин или N¹,N²-диэтилэтан-1,2-диамин.

D36. В варианте осуществления D36 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D1-D3, где амин представляет собой N-метилэтиламин, диэтиламин, N-метил-н-пропиламин, N-метилизопропиламин, N-этил-н-пропиламин, N-этилизопропиламин, азетидин, пирролидин, пиперидин или морфолин.

D37. В варианте осуществления D37 предусмотрен способ согласно вариантам осуществления D1-D3 или D36, где амин представляет собой диэтиламин. В одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления D37, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет по меньшей мере приблизительно 1:0,5. В другом варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления D37, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 1:1 до приблизительно 10:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления D37, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 1:1 до приблизительно 9:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления D37, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 1:1 до приблизительно 8:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления D37, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 3:1 до приблизительно 6:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления D37, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет приблизительно 5:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления D37, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 4:1 до приблизительно 6:1.

D38. В варианте осуществления D38 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D37, где один или несколько антирастворителей добавляют к смеси из стадии (a1) с получением твердого аминного сольвата соединения 1.

D39. В варианте осуществления D39 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D37, где один или несколько антирастворителей и твердую кристаллическую затравку соединения 1 и/или твердую кристаллическую затравку аминного сольвата соединения 1 добавляют к смеси из стадии (a1) с получением твердого аминного сольвата соединения 1.

D39A. В варианте осуществления D39A предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D39, где смесь из стадии (a1) представляет собой раствор.

D40. В варианте осуществления D40 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D38, D39 или D39A, где один или несколько антирастворителей из стадии (b1) независимо выбраны из алканов и воды. В подварианте осуществления варианта осуществления D40 один или несколько антирастворителей независимо выбраны из

группы, состоящей из воды, н-гептана, н-гексана, изооктана, пентана, циклогексана и циклопентана.

D41. В варианте осуществления D41 предусмотрен способ согласно вариантам осуществления D38, D39, D39A или D40, где антирастворитель на стадии (b1) представляет собой н-гептан.

D42. В варианте осуществления D42 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D2-D41, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a1) представляют собой полярные органические растворители, независимо выбранные из группы, состоящей из спиртов, простых эфиров, толуола, кетонов, сложных эфиров, галогенированных алканов, нитрометана, N-метилпирролидинона, ацетонитрила, диметилформамида и диметилацетамида.

D42a. В варианте осуществления D42a предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D2-D41, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a1) представляют собой полярные органические растворители, независимо выбранные из группы, состоящей из простых эфиров, толуола, кетонов, сложных эфиров, галогенированных алканов, нитрометана, N-метилпирролидинона, ацетонитрила, диметилформамида и диметилацетамида.

D43. В варианте осуществления D43 предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления согласно любому из вариантов осуществления D2-D42, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a1) независимо выбраны из группы, состоящей из метанола, этанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (MTBE), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопропилацетата (iPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP), диметилформамида (DMF), диметилацетамида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (MEK), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

D43a. В варианте осуществления D43a предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления согласно любому из вариантов осуществления D2-D42, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a1) независимо выбраны из группы, состоящей из метанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира,

диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (МТВЕ), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопрпилацетата (IPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP), диметилформаида (DMF), диметилацетаида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (МЕК), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

D43b. В варианте осуществления D43b предусмотрен аминный сольват согласно варианту осуществления D43a, где один или несколько подходящих органических растворителей независимо выбраны из метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (МТВЕ), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопрпилацетата (IPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP), диметилформаида (DMF), диметилацетаида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (МЕК), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

D44. В варианте осуществления D44 предусмотрен способ согласно вариантам осуществления D42-D43b, где подходящий органический растворитель из стадии (a1) представляет собой МТВЕ.

D45. В варианте осуществления D45 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D37-D44, где диэтиламинный сольват соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество.

D46. В варианте осуществления D46 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D45, где диэтиламинный сольват соединения 1 является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, характеризующимся порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в разделе "Сущность изобретения".

D47-D54. В вариантах осуществления D47-D54 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D46, где кристаллическая форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в любом из представленных выше вариантов осуществления C2-C9 соответственно.

D55. В варианте осуществления D55 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D54, где аминный сольват соединения 1 превращают в соединение 1.

D56. В варианте осуществления D56 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D55, где аминный сольват соединения 1 превращают в соединение 1 путем нагревания аминного сольвата для удаления амина из аминного сольвата.

D57. В варианте осуществления D57 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D55, где аминный растворитель соединения 1 превращают в соединение 1 путем разделения аминного сольвата между одним или несколькими подходящими органическими растворителями и водным кислотным раствором.

D58. В варианте осуществления D58 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D57, где один или несколько подходящих органических растворителей, содержащих соединение 1, выделяют и концентрируют с получением твердой формы соединения 1.

D59. В варианте осуществления D59 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D56 или D58, где получают полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в разделе "Сущность изобретения".

D60-D69. В вариантах осуществления D60-D69 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D59, где получают полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в представленных выше вариантах осуществления A2-A11 соответственно.

D70. В варианте осуществления D70 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D1-D69, дополнительно включающий получение соединения 1 из стадии (a1), предусматривающее:

(a) обработку 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1Н-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила дезоксифторирующим средством с основанием или без него в подходящем органическом растворителе и необязательно в присутствии тригидрофторида триэтиламина (Et₃N·3HF) и

(b) очистку смеси из стадии (a) с получением соединения 1.

D71. В варианте осуществления D71 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D70, где дезоксифторирующее средство представляет собой пиридин-2-

сульфонилфторид, PBSF, трифторид бис(2-метоксиэтиламино)серы (BAST) или трифторид (диэтиламино)серы (DAST).

D72. В варианте осуществления D72 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D70 или D71, где органическое основание представляет собой (*трет*-бутилимино)трис(пирролидино)фосфоран (ВТРР), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (ВТМГ), 1,8-диазабицикло-[5.4.0]ундец-7-ен или 7-метил-1,5,7-триазабицикло-[4.4.0]дец-1-ен (DBU).

D73A. В варианте осуществления D73A предусмотрен способ согласно варианту осуществления D70, D71 или D72, где дезоксифторирующее средство представляет собой PBSF или BAST.

D73. В варианте осуществления D73 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D70, D71 или D72, где дезоксифторирующее средство представляет собой PBSF, органическое основание представляет собой ВТМГ или ВТРР, а также присутствует $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$.

D74. В варианте осуществления D74 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D70-D73, где один или несколько подходящих органических растворителей выбраны из простых эфиров, сложных эфиров, кетонов, галогеналканов, ацетатов, толуола и ксилола.

D75. В варианте осуществления D75 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D70-D74, где один или несколько подходящих органических растворителей выбраны из дихлорметана, МТВЕ, IPAc, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, этилацетата и толуола.

D76. В варианте осуществления D76 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D70-D75, где подходящий органический растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

D77. В варианте осуществления D77 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D73-D76, где реакцию осуществляют при температуре от приблизительно -20°C до приблизительно комнатной температуры.

D78. В варианте осуществления D78 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D73-D77, где реакцию осуществляют при приблизительно -20°C .

D79. В варианте осуществления D79 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D73-D78, где молярное соотношение ВТРР или ВТМГ:Et₃N·3HF составляет от приблизительно 6:1 до приблизительно 1:1.

D80. В варианте осуществления D80 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D73-D79, где молярное соотношение ВТРР или ВТМГ:Et₃N·3HF составляет от приблизительно 6:1 до приблизительно 3:1.

D81. В варианте осуществления D81 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D73-D79, где молярное соотношение ВТМГ:Et₃N·3HF составляет приблизительно 5:1.

D82. В варианте осуществления D82 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D73-D81, где молярное соотношение PBSF:Et₃N·3HF составляет от приблизительно 8:1 до приблизительно 1,7:1.

D83. В варианте осуществления D83 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D73-D82, где молярное соотношение PBSF:Et₃N·3HF составляет приблизительно 8:1, приблизительно 5:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 1,7:1.

D84. В варианте осуществления D84 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления D73-D83, где молярное соотношение PBSF:Et₃N·3HF составляет приблизительно 3:1.

D85. В варианте осуществления D85 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D70, 71 или D72, где дезоксифторирующее средство представляет собой пиридин-2-сульфонилфторид, и основание представляет собой 1,8-диазабицикло-[5.4.0]ундец-7-ен или 7-метил-1,5,7-триазабицикло-[4.4.0]дец-1-ен.

D86. В варианте осуществления D86 предусмотрен способ согласно варианту осуществления D70, D71 или D85, где подходящий органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ Е

E1. В варианте осуществления E1 предусмотрен способ получения полиморфа диэтиламинного сольвата соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму В, характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в третьем аспекте раздела "Сущность изобретения" или в любом из вариантов осуществления C2-C9.

Е2. В варианте осуществления Е2 предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е1, где соединение 1 приводят в контакт с диэтиламином путем добавления соединения 1 к диэтиламину или путем добавления диэтиламина к смеси соединения 1 в одном или нескольких подходящих органических растворителях на стадии (а2).

Е3. В варианте осуществления Е3 предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е1, где диэтиламин добавляют к смеси соединения 1 в одном или нескольких подходящих органических растворителях на стадии (а2). В одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е3, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет по меньшей мере приблизительно 1:0,5. В другом варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е3, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 1:1 до приблизительно 10:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е3, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 1:1 до приблизительно 9:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е3, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 1:1 до приблизительно 8:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е3, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 3:1 до приблизительно 6:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е3, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет приблизительно 5:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е3, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от 4:1 до приблизительно 6:1. В еще одном варианте осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е3, где молярное соотношение диэтиламина и соединения 1 в смеси составляет от приблизительно 1 или более чем 1.

Е4. В варианте осуществления Е4 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е3, где один или несколько антирастворителей добавляют к смеси из стадии (а2) с получением полиморфа диэтиламинного сольвата соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму В.

Е5. В варианте осуществления Е5 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е3, где один или несколько антирастворителей и твердую кристаллическую затравку соединения 1 и/или твердую кристаллическую затравку

диэтиламинного сольвата соединения 1 добавляют к смеси из стадии (a2) с получением полиморфа диэтиламинного сольвата соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму В.

Е5А. В варианте осуществления Е5А предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е5, где смесь из стадии (a2) представляет собой раствор.

Е6. В варианте осуществления Е6 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е5А, где один или несколько антирастворителей на стадии (b2) независимо выбраны из алканов и воды. В подварианте осуществления варианта осуществления Е6 один или несколько антирастворителей независимо выбраны из группы, состоящей из воды, н-гептана, н-гексана, изооктана, пентана, циклогексана и циклопентана.

Е7. В варианте осуществления Е7 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е6, где антирастворитель на стадии (b2) представляет собой н-гептан.

Е8. В варианте осуществления Е8 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е7, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a2) представляют собой полярные органические растворители, независимо выбранные из группы, состоящей из спиртов, простых эфиров, толуола, кетонов, сложных эфиров, галогенированных алканов, нитрометана, N-метилпирролидинона, ацетонитрила, диметилацетамида и диметилформамида.

Е8а. В варианте осуществления Е8а предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е7, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a2) представляют собой полярные органические растворители, независимо выбранные из группы, состоящей из простых эфиров, толуола, кетонов, сложных эфиров, галогенированных алканов, нитрометана, N-метилпирролидинона, ацетонитрила, диметилацетамида и диметилформамида.

Е9. В варианте осуществления Е9 предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е7, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a2) независимо выбраны из группы, состоящей из метанола, этанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (МТВЕ), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопропилацетата (IPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP),

диметилформаида (DMF), диметилацетиаида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (MEK), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

Е9а. В варианте осуществления Е9а предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е7, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (а2) независимо выбраны из группы, состоящей из метанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (MTBE), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопропилацетата (IPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP), диметилформаида (DMF), диметилацетиаида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (MEK), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

Е9б. В варианте осуществления Е9б предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е7, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (а2) независимо выбраны из группы, состоящей из метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (MTBE), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопропилацетата (IPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP), диметилформаида (DMF), диметилацетиаида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (MEK), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

Е10. В варианте осуществления D10 предусмотрен способ согласно варианту осуществления Е9, Е9а или Е9б, где подходящий органический растворитель представляет собой MTBE.

Е11. В варианте осуществления Е11 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е10, где диэтиламин сольвата соединения 1 необязательно превращают в соединение 1 путем нагревания диэтиламинного сольвата соединения 1 для удаления диэтиламина из диэтиламинного сольвата соединения 1.

Е12. В варианте осуществления Е12 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Е1-Е10, где диэтиламин сольвата соединения 1 необязательно

превращают в соединение 1 путем разделения диэтиламинного сольвата соединения 1 между одним или несколькими подходящими органическими растворителями и водным кислотным раствором. В одном варианте осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

E13. В варианте осуществления E13 предусмотрен способ согласно варианту осуществления E12, где один или несколько органических растворителей, содержащих соединение 1, выделяют и концентрируют с получением твердой формы соединения 1.

E14-E24. В вариантах осуществления E14-E24 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления E11-E13, где получают соединение 1, являющееся полиморфом соединения 1, представляющим собой кристаллическую форму А, характеризующимся порошковой рентгеновской дифрактограммой, как определено в любом из вариантов осуществления A1-A11 соответственно.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ F

F1. В варианте осуществления F1 предусмотрен способ получения полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, из диэтиламинного сольвата соединения 1, как описано в шестом аспекте раздела "Сущность изобретения", или композиции согласно любому из вариантов осуществления I1-I7A, представленных ниже.

F2-F10. В вариантах осуществления F2-F10 предусмотрен способ согласно варианту осуществления F1, где диэтиламинный сольват соединения 1 из третьего аспекта раздела "Сущность изобретения" представляет собой полиморф, представляющий собой кристаллическую форму В, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в представленных выше вариантах осуществления C1-C9 соответственно.

F11. В варианте осуществления F11 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления F1-F10, где диэтиламин удаляют из диэтиламинного сольвата соединения 1 путем нагревания диэтиламинного сольвата соединения 1 или композиции согласно любому из вариантов осуществления I1-I7A, представленных ниже.

F12. В варианте осуществления F12 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления F1-F11, где

диэтиламин удаляют из диэтиламинного сольвата соединения 1 путем разделения диэтиламинного сольвата соединения 1 или композиции согласно любому из вариантов осуществления I1-I7A, представленных ниже, между одним или несколькими

подходящими органическими растворителями и водным кислотным раствором. В одном варианте осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту, и растворитель представляет собой МТВЕ.

F13-F24. В варианте осуществления F13 предусмотрен способ согласно варианту осуществления F12, где один или несколько подходящих органических растворителей, включая МТВЕ, выделяют и концентрируют с получением полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в любом из представленных выше вариантов осуществления А1-А11 соответственно.

F25. В варианте осуществления F25 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления F1-F24, где полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, подвергают перекристаллизации из одного или нескольких подходящих органических растворителей.

F26. В варианте осуществления F26 предусмотрен способ согласно варианту осуществления F25, где полиморф соединения 1, представляющий собой кристаллическую форму А, растворяют в одном или нескольких подходящих органических растворителях, независимо выбранных из группы, состоящей из спиртов, эфиров, толуола, кетонов, сложных эфиров, галогенированных алканов, нитрометана, N-метилпирролидинона, ацетонитрила, диметилацетамида и диметилформамида.

F27. В варианте осуществления F27 предусмотрен способ согласно варианту осуществления F26, где один или несколько подходящих органических растворителей выбраны из группы, состоящей из метанола, этанола, n-пропанола, изопропанола, n-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (МТВЕ), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), n-пропилацетата, изопропилацетата (iPAc), бутилацетата, n-метилпирролидинона (NMP), диметилформамида (DMF), диметилацетамида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (МЕК), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана. В одном варианте осуществления подходящий органический растворитель представляет собой изопропилацетат.

F28. В варианте осуществления F28 предусмотрен способ согласно варианту осуществления F26 или F27, где добавляют один или несколько антирастворителей и/или

твердую кристаллическую затравку соединения 1.

F29. В варианте осуществления F29 предусмотрен способ согласно варианту осуществления F28, где один или несколько антирастворителей независимо выбраны из алканов и воды.

F30. В варианте осуществления F30 предусмотрен способ согласно варианту осуществления F29, где один или несколько антирастворителей независимо выбраны из группы, состоящей из воды, н-гептана, н-гексана, изооктана, пентана, циклогексана и циклопентана.

F31. В варианте осуществления F31 предусмотрен способ согласно варианту осуществления F30, где антирастворитель представляет собой н-гептан.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ G

G1. В варианте осуществления G1 предусмотрен способ получения полиморфа соединения 1, представляющего собой кристаллическую форму А, характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, как описано в седьмом аспекте раздела "Сущность изобретения".

G2. В варианте осуществления G2 предусмотрен способ согласно варианту осуществления G1, где один или несколько антирастворителей добавляют к раствору соединения 1 в одном или нескольких подходящих органических растворителях, независимо выбранных из группы, состоящей из спиртов, простых эфиров, толуола, кетонов, сложных эфиров, галогенированных алканов, нитрометана, N-метилпирролидинона, ацетонитрила, диметилацетамида и диметилформамида.

G3. В варианте осуществления G3 предусмотрен способ согласно варианту осуществления G2, где один или несколько подходящих органических растворителей выбраны из группы, состоящей из метанола, этанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (MTBE), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопропилацетата (IPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP), диметилформамида (DMF), диметилацетамида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (MEK), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана. В одном варианте осуществления подходящий органический растворитель представляет собой

изопропилацетат.

G4. В варианте осуществления G4 предусмотрен способ согласно варианту осуществления G2 или G3, где добавляют один или несколько антирастворителей.

G5. В варианте осуществления G5 предусмотрен способ согласно варианту осуществления G4, где один или несколько антирастворителей независимо выбраны из алканов и воды.

G6. В варианте осуществления G6 предусмотрен способ согласно варианту осуществления G5, где один или несколько антирастворителей независимо выбраны из группы, состоящей из воды, н-гептана, н-гексана, изооктана, пентана, циклогексана и циклопентана.

G7. В варианте осуществления G7 предусмотрен способ согласно варианту осуществления G6, где антирастворитель представляет собой н-гептан.

G8. В варианте осуществления G8 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления G1-G7, где способ осуществляют при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ Н

H1. В варианте осуществления H1 предусмотрен способ получения соединения 1, как описано в восьмом аспекте раздела "Сущность изобретения".

H2. В варианте осуществления H2 предусмотрен способ согласно варианту осуществления H1, где органическое основание на стадии (a5) представляет собой (*трет*-бутилимино)трис(пирролидино)фосфоран (ВТРР) или 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (ВТМГ).

H3. В варианте осуществления H3 предусмотрен способ согласно варианту осуществления H1 или H2, где органическое основание на стадии (a5) представляет собой ВТМГ.

H4. В варианте осуществления H4 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления H1-H3, где один или несколько подходящих органических растворителей на стадии (a5) выбраны из простых эфиров, сложных эфиров, галогеналканов, кетонов, ацетатов, толуола и ксилола.

H5. В варианте осуществления H5 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления H1-H4, где один или несколько подходящих органических

растворителей на стадии (а5) выбраны из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, этилацетата, IPAc, MTBE, метиленхлорида или толуола.

Н6. В варианте осуществления Н6 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Н1-Н5, где подходящий органический растворитель на стадии (а5) представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

Н7. В варианте осуществления Н7 предусмотрен способ любому из вариантов осуществления Н1-Н6, где реакцию из стадии (а5) осуществляют при температуре от приблизительно -20°C до приблизительно комнатной температуры.

Н8. В варианте осуществления Н8 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Н1-Н7, где реакцию из стадии (а5) осуществляют при приблизительно -20°C .

Н9. В варианте осуществления Н9 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Н1-Н8, где молярное соотношение ВТРР или ВТМГ:Et₃N·3HF на стадии (а5) составляет от приблизительно 6:1 до приблизительно 1:1.

Н10. В варианте осуществления Н10 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Н1-Н9, где молярное соотношение ВТРР или ВТМГ:Et₃N·3HF на стадии (а5) составляет от приблизительно 6:1 до приблизительно 3:1.

Н11. В варианте осуществления Н11 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Н1-Н9, где молярное соотношение ВТМГ:Et₃N·3HF на стадии (а5) составляет приблизительно 5:1.

Н12. В варианте осуществления Н12 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Н1-Н11, где молярное соотношение PBSF:Et₃N·3HF на стадии (а5) составляет от приблизительно 8:1 до приблизительно 1,7:1.

Н13. В варианте осуществления Н13 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Н1-Н12, где молярное соотношение PBSF:Et₃N·3HF на стадии (а5) составляет приблизительно 8:1, приблизительно 5:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 1,7:1.

Н14. В варианте осуществления Н14 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления Н1-Н13, где молярное соотношение PBSF:Et₃N·3HF на стадии (а5) составляет приблизительно 3:1.

Н15-Н68. В вариантах осуществления Н15-68 предусмотрен способ согласно

любому из вариантов осуществления H1-H14, где соединения 1 превращают на стадии (с5) в аминный сольват соединения 1 посредством способа, описанного в представленных выше вариантах осуществления D1-D54 соответственно.

H70-H72. В вариантах осуществления H70-72 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления H15-H68, где аминный сольват соединения 1 превращают в соединение 1 посредством способа, описанного в представленных выше вариантах осуществления D56-D58 соответственно.

H73-H83. В вариантах осуществления H73-83 предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления H70 или H72, где соединение 1 является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму А, как описано в представленных выше вариантах осуществления A1-A11 соответственно.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ I

I1. В варианте осуществления I1 предусмотрена твердая композиция, как описано в девятом аспекте раздела "Сущность изобретения". % весовое соотношение рассчитывается следующим образом: (% по весу диэтиламинного сольвата соединения 1) / сумма {(% по весу соединения 1) и [% по весу (диэтиламинный сольват соединения 1)]}. В подварианте варианта осуществления I1 % по весу определяют посредством HPLC.

I2. В варианте осуществления I2 предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления I1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет приблизительно 1 к 4 (или меньше), 1 к 3 (или меньше), 1 к 2 (или меньше), 1 к 1 (или меньше) или 1 к 0,25 (или меньше). В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления C1-C9.

I2A. В варианте осуществления I2A предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления I1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в

композиции составляет от приблизительно 1:4, 1:3, 1:2; 1:1 или 1:0,25 до приблизительно 1:0,001. В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

ИЗ. В варианте осуществления ИЗ предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления И1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет приблизительно 1 к 0,1 (или меньше). В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

ИЗА. В варианте осуществления ИЗА предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления И1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:0,1 до приблизительно 1:0,001. В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

И4. В варианте осуществления И4 предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления И1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет приблизительно 1 к 0,05 (или меньше). В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является

полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

И4А. В варианте осуществления И4А предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления И1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:0,05 до приблизительно 1:0,001. В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

И5. В варианте осуществления И5 предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления И1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет приблизительно 1 к 0,03 (или меньше). В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

И5А. В варианте осуществления И5А предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления И1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:0,03 до приблизительно 1:0,001. В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

И6. В варианте осуществления И6 предусмотрена твердая композиция согласно

варианту осуществления I1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет приблизительно 1 к 0,02 (или меньше). В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

I6A. В варианте осуществления I6A предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления I1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:0,02 до приблизительно 1:0,001. В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

I7. В варианте осуществления I7 предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления I1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет приблизительно 1 к 0,01 (или меньше). В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

I7A. В варианте осуществления I7A предусмотрена твердая композиция согласно варианту осуществления I1, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-

2а-гидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1Н-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:0,01 до приблизительно 1:0,001. В подварианте осуществления диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1Н-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, согласно любому из вариантов осуществления С1-С9.

В представленных выше вариантах осуществления ссылка на вариант осуществления включает его подварианты осуществления. Например, ссылка на вариант осуществления D31 включает комбинацию с вариантом(-ами) осуществления, включенным(-ыми) в него.

ПРИМЕНИМОСТЬ

Соединение 1 является применимым для лечения заболеваний, опосредованных HIF-2 α , которые включают без ограничения различные типы рака, заболевание печени, такое как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспалительное заболевание, такое как воспалительное заболевание кишечника (IBD), заболевания легких, такие как легочная артериальная гипертензия (PAH), и нарушения, связанные с насыщением железом.

HIF-2 α играет важную роль в инициации и прогрессировании многих видов рака человека. Во многих обширных исследованиях была продемонстрирована решающая роль повышенной активности HIF-2 α в развитии светлоклеточной почечноклеточной карциномы (ccRCC) (см. обзор Shen and Kaelin, *Seminars in Cancer Biology* 23: 18-25, 2013). Аномальная активность HIF-2 α возникает в значительной степени вследствие потери функции опухолевого супрессора VHL. Известно, что более восьмидесяти процентов ccRCC характеризуются дефектным VHL посредством делеции, мутации или нарушенной посттрансляционной модификации. Дефектный VHL приводит к постоянно активным белкам HIF- α независимо от уровня кислорода. В различных исследованиях, в которых применяются подходы с приобретением функции и потерей функции на мышинных моделях, было продемонстрировано, что HIF-2 α представляет собой ключевой онкогенный субстрат VHL (см. Kondo, et al. *Cancer Cell* 1: 237-246, 2002; Kondo, et al. *PLoS Biology* 1: 439-444, 2002; Maranchi, et al. *Cancer Cell* 1: 247-255, 2002; Zimmer, et al. *Mol. Cancer Res* 2: 89-95, 2004). Например, нокдаун HIF-2 α в нулевых по VHL опухолях подавлял опухолеобразование; в то время как повторное введение VHL и сверхэкспрессия HIF-2 α преодолели роль VHL, заключающуюся в супрессии опухоли. Более того, однонуклеотидный полиморфизм в HIF-2 α , ассоциированный с устойчивостью к

PHD-опосредованной деградации, был связан с повышенным риском развития RCC. В дополнение к тому, что он служит в качестве исходного события, инициирующего рост опухоли при ccRCC, ось VHL-HIF-2 α также была вовлечена в метастазирование опухоли при ccRCC посредством нижележащих CXCR4 и CYTIP (см. Vanharanta et al. *Nature Medicine* 19: 50-59, 2013; Peter Staller et al. *Nature*. 2003 Sep 18;425(6955):307-11). Собранные воедино, эти исследования полностью поддерживают потенциальную терапевтическую применимость средств, нацеливающихся на HIF-2 α , для лечения ccRCC.

Дефектный VHL предрасполагает пациентов не только к раку почки (с 70% пожизненным риском), но также к гемангиобластомам, феохромоцитоме, опухолям эндолимфатического мешка и нейроэндокринным опухолям поджелудочной железы. Опухоли, образованные по причине дефектного VHL, часто контролируются конститутивно активными нижележащими белками HIF- α , большинство из которых зависит от активности HIF-2 α (см. Maher, et al. *Eur. J. Hum. Genet.* 19: 617-623, 2011). Как генетические, так и эпигенетические механизмы могут приводить к потере функции VHL. Эпигенетическая инактивация экспрессии VHL и, таким образом, конститутивная активация белков HIF- α были обнаружены при многих видах рака, в том числе RCC, множественной миеломе, ретинобластоме, NSCLC, эндокринных опухолях поджелудочной железы, плоскоклеточной карциноме, остром миелоидном лейкозе, миелодиспластическом синдроме и плоскоклеточной карциноме пищевода (см. обзор в Nguyen, et al. *Arch. Pharm. Res* 36: 252-263, 2013). HIF-2 α также был связан с видами рака сетчатки, надпочечника и поджелудочной железы посредством как потери функции VHL, так и активации мутаций в HIF-2 α . Недавно мутации HIF-2 α с приобретением функции были идентифицированы при эритроцитозе и параганглиоме с полицитемией (см. Zhuang, et al. *NEJM* 367: 922-930, 2012; Percy, et al. *NEJM* 358: 162-168, 2008; и Percy, et al. *Am. J. Hematol.* 87: 439-442, 2012). Примечательно, что многие из известных продуктов генов-мишеней HIF-2 α (например, VEGF, PDGF и циклин D1), как было продемонстрировано, играют основные роли при видах рака, развитых из почки, печени, толстой кишки, легкого и головного мозга. Таким образом, направленная на HIF-2 α терапия может быть эффективной при вышеупомянутых видах рака, если они контролируются этими сигнальными событиями после активации аномального сигнального пути HIF-2 α . В дополнение к потере функции VHL и активации мутации HIF-2 α белки HIF- α также часто характеризуются повышенной экспрессией во внутриопухолевой среде быстро растущих опухолей вследствие гипоксических условий, возникающих в результате слабой васкуляризации в больших опухолях. Активированные сигнальные пути HIF- α , в свою очередь, дополнительно способствуют выживанию и

пролиферации опухолевых клеток посредством повышения экспрессии различных важных факторов на транскрипционном уровне.

В большом количестве исследований была продемонстрирована корреляция между сверхэкспрессией HIF-2 α и неблагоприятным прогнозом при различных видах рака, в том числе таких видах рака, как астроцитомы, рак молочной железы, шейки матки, колоректальный рак, глиобластома, глиома, рак головы и шеи, печени, немелкоклеточный рак легкого, меланома, нейробластома, рак яичника и предстательной железы, таким образом подтверждая потенциал HIF-2 α в качестве терапевтической мишени в лечении этих видов рака (см. обзор в Keith, et al. *Nature Rev. Cancer* 12: 9-22, 2012). Было показано, что HIF-2 α усиливает рост мутантного по APC колоректального рака посредством его регуляции генов, участвующих в пролиферации, утилизации железа и воспалении (см. Xue, et al. *Cancer Res* 72: 2285-2293, 2012; и Xue and Shah, *Carcinogenesis* 32: 163-169, 2013). При гепатоцеллюлярной карциноме (HCC) нокдаун HIF-2 α в доклинических моделях приводил к подавлению пролиферации клеток *in vitro* и роста опухоли *in vivo* посредством подавления экспрессии VEGF и циклина D1 (см. He, et al. *Cancer Sci.* 103: 528-534, 2012). При NSCLC приблизительно 50% пациентов демонстрировали сверхэкспрессию белка HIF-2 α , которая сильно коррелирует с более высокими уровнями экспрессии VEGF и, что особенно важно, снижением общей выживаемости. Интересно, что HIF-1 α не коррелирует со снижением общей выживаемости у пациентов с раком легкого, хотя его экспрессия часто также является повышенной (см. Giatromanolaki, et al. *Br. J. Cancer* 85: 881-890, 2001). В обширных исследованиях на мышах, сконструированных как с опухолями с недеградируемым HIF-2 α , так и мутантными по KRAS опухолями, было продемонстрировано увеличение массы опухоли и снижение выживаемости по сравнению с мышами с экспрессией только мутантного KRAS (см. Kim, et al. *J. Clin. Invest.* 119: 2160-2170, 2009). Эти исследования демонстрируют, что HIF-2 α способствует росту опухоли и прогрессированию рака легкого, а также отрицательно коррелирует с клиническим прогнозом.

Активность HIF-2 α s была связана с прогрессированием хронического обструктивного заболевания легких (COPD), в дополнение к раку легкого, в мышинных моделях (см. Karoor, et al. *Cancer Prev. Res.* 5: 1061-1071, 2012). Также было показано, что активность HIF-2 α важна при видах рака центральной нервной системы (см. Holmquist-Mengelbier, et al. *Cancer Cell* 10: 413-423, 2006 и Li, et al. *Cancer Cell* 15: 501-513, 2009). Нокдаун HIF-2 α снижал рост опухоли в доклинических исследованиях на животных моделях нейробластомы, напротив, повышенный уровень HIF-2 α коррелировал с

заболеванием на поздней стадии, неблагоприятным прогнозом и высокими уровнями VEGF, которые вероятно способствуют неблагоприятному клиническому исходу. Сходным образом, более высокий уровень экспрессии HIF-2 α коррелировал с низкой выживаемостью при глиоме. Экспериментально подавление HIF-2 α в стволовых клетках глиомы снижало пролиферацию клеток и выживаемость *in vitro*, а также инициацию опухоли *in vivo*. В то время как HIF-1 α экспрессируется как в предшественниках нервных клеток, так и в стволовых клетках опухоли головного мозга, HIF-2 α обнаруживается исключительно в последних. Более того, выживаемость пациентов с глиомой коррелирует с уровнем HIF-2 α , но не с уровнем HIF-1 α .

Один из нижележащих эффекторов HIF-2 α представляет собой циклин D, важный партнер для активации CDK4 и CDK6. Следовательно, введение ингибитора HIF-2 α с ингибиторами CDK4/6, в том числе абемациклиба (Verzenio[®]), палбоциклиба (Ibrance[®]) и рибоциклиба (Kisqali[®]), должно приводить к снижению экспрессии циклина D с повышением таким образом антипролиферативных эффектов ингибиторов CDK4/6. Недавнее исследование (Nicholson et al Sci Signal. 2019 Oct 1;12(601)) свидетельствует о том, что антипролиферативные эффекты подавления CDK4/6 были синергическими с подавлением HIF-2 α в HIF-2 α -зависимых VHL-/- клетках ссRCC.

Лучевая терапия часто применяется для примерно 50% пациентов с раком по отдельности либо в комбинации с другими видами терапии. Однако характеризующееся гипоксией микроокружение в опухоли долго ассоциировали с устойчивостью к лучевой терапии. Bhatt и коллеги обнаружили, что снижение уровня HIF-2 α приводит к повышению чувствительности к ионизирующему излучению в линиях клеток почечноклеточной карциномы (см. Bhatt, et al. BJU Int. 102: 358-363, 2008). Кроме того, в механистических исследованиях Bertout et. al было продемонстрировано, что подавление HIF-2 α повышает эффективность излучения посредством повышения p53-зависимого апоптоза (см. Bertout, et al. PNAS 106: 14391-14396, 2009). Таким образом, направленная на HIF-2 α терапия может улучшить ответ на лучевую терапию при различных видах рака.

Соматостатиномы представляют собой продуцирующие соматостатин нейроэндокринные опухоли, которые являются редкими, но часто злокачественными. Было обнаружено, что мутации HIF-2 α приводят к нарушению конформации пропилгидроксилирующего домена (PHD) HIF-2 α , нарушая таким образом модификацию PHD, и вследствие снижают деградацию HIF-2 α , опосредованную VHL (см. Yang, et al. Blood. 121: 2563-2566, 2013). Стабилизированный HIF-2 α затем может перемещаться в

ядро, вызывая повышение экспрессии генов, связанных с гипоксией, для способствования развитию соматостатиномы. Таким образом, ингибитор HIF-2 α будет обеспечивать альтернативный подход к лечению соматостатиномы.

Полицитемия представляет собой гематологическое нарушение, характеризующееся повышенным гематокритом (объемный процент красных кровяных клеток в крови), также известное как эритроцитоз. Мутации в HIF-2 α с приобретением функции ассоциированы с аутосомно-доминантным эритроцитозом (см. Percy, et al. *N. Engl. J. Med.* 358: 162-8, 2008 и Wilson et al. *Case Rep Hematol.* 6373706, 2016). Кроме того, было обнаружено, что мутации в PHD HIF-2 α , которые отвечают за передачу сигнала HIF-2 α для убиквитинирования и деградации посредством VHL, также вызывают полицитемию. Таким образом, подавление HIF-2 α , которое стабилизируется посредством мутаций HIF-2 α с приобретением функции, либо мутаций в PHD, VHL с потерей функции, с помощью ингибитора HIF-2 α , должно быть способно подавить нижележащие гены HIF-2 α , такие как EPO, и таким образом снизить гематокрит при полицитемии.

Феохромоцитомы и параганглиомы (PPGL) представляют собой редкие нейроэндокринные опухоли, которые часто развиваются на фоне предрасполагающих генетических мутаций, в том числе мутаций в VHL или PHD2 с потерей функции или активирующих мутаций HIF-2 α , все из которых приводят к высокому уровню экспрессии белка HIF-2 α и в дальнейшем нижележащих генов для стимуляции онкогенного прогрессирования (см. Dahia, *Nat Rev Cancer.* 14:108-19, 2014). Кроме того, гетерозиготные мутации в генах зародышевого типа, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназы (SDH) и белок, представляющий собой фактор 2 сборки комплекса SDH (SDHAF2), были описаны у пациентов с наследственной феохромоцитомой и параганглиомой (PPGL). Эти мутации могут привести к накоплению сукцината, который в свою очередь вызывает подавление пролилгидроксилаз, что важно для опосредования убиквитинирования/деградации белков HIF посредством комплекса VHL. Часто обнаруживается, что аденома гипофиза сосуществует с PPGL. Таким образом, подавление HIF-2 α должно быть применимым для лечения как PPGL, так и опухолей гипофиза. Мутации субъединиц сукцинатдегидрогеназы также были ассоциированы со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (GIST), таким образом поддерживая исследование ингибитора HIF-2 α для лечения GIST (см. Janeway, et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 108: 314-318, 2011).

Мутации фумаратгидратазы (FH) с потерей функции предрасполагают пациентов к

аутосомно-доминантному синдрому лейомиоматоза как кожи, так и матки. Было выдвинуто предположение, что активация белков HIF способствует развитию опухоли, ассоциированной с FH, посредством активации сигнальных путей гипоксии. (см. O'Flaherty, et al. *Hum Mol Genet.* 19: 3844-3851, 2010 и Wei, et al. *J Med Genet.* 43:18-27, 2006). Кроме того, высокий уровень экспрессии HIF-2 α обнаруживается при лейомиосаркомах, редких новообразованиях гладкомышечного происхождения (см. Mayer, et al. *Cancer Res.* 68: 4719, 2008). Таким образом, подавление HIF-2 α может быть благоприятным в лечении как лейомиом, так и лейомиосарком.

Капиллярные гемангиобластомы сетчатки могут представлять собой глазные проявления заболеваний, связанных с VHL, вызванных потерей опухолевого супрессора VHL. Повышение экспрессии HIF-2 α при потере VHL было выявлено у пациентов с гемангиобластомой сетчатки и, как указано, способствовало агрессивному течению гемангиобластом сетчатки, приводя к устойчивости ко множеству средств терапии против VEGF и лучевой терапии (см. Wang, et al. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 252:1319-1327, 2014). Более того, неконтролируемый рост кровеносных сосудов представляет собой центральный патологический компонент многих нарушений, вызывающих слепоту у людей, в том числе диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы и ретинопатии недоношенных. Гибель нервных клеток и потеря зрения, наблюдаемые при этих заболеваниях, часто вызванных aberrantными проницаемыми сосудами, приводят к патологической неоваскуляризации (см. Krock, et al. *Genes Cancer.* 2: 1117-1133, 2011). Учитывая причинную роль HIF в неоваскуляризации, ингибитор HIF-2 α может характеризоваться потенциальной полезностью в лечении различных заболеваний, вызывающих слепоту. Фактически, системное снижение экспрессии HIF-2 α с гипоморфным аллелем Hif-2 α вызывало заметное снижение неоваскуляризации сетчатки, которое сопровождалось дефектами экспрессии EPO (см. Morita, et al. *EMBO J.* 22: 1134-46, 2003).

В дополнение к непосредственной роли в стимуляции инициации, прогрессирования и метастазирования опухолевых клеток (например ccRCC) HIF-2 α также опосредованно способствует опухолеобразованию посредством усиления иммунодепрессивного эффекта гипоксии в микроокружении опухоли. Экспрессия HIF-2 α была определена в клетках миелоидного ряда (см. Talks KL, et al. *Am J Pathol.* 2000;157(2):411-421). Например, было показано, что HIF-2 α способствует поляризации макрофагов к иммунодепрессивному фенотипу M2 и усиливает миграцию и инвазию опухоль-ассоциированных макрофагов (см. Imtiyaz HZ et al. *J Clin Invest.* 2010;120(8):2699-2714). Таким образом, повышенный

уровень HIF-2 α в опухоль-ассоциированных макрофагах (TAM) ассоциируется с опухолями человека высокой степени злокачественности и коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, HIF-2 α может опосредованно усиливать дополнительные иммунодепрессивные сигнальные пути (например, аденозина и аргиназы и т. п.) посредством модуляции экспрессии ключевых регуляторов передачи сигнала, таких как рецепторы аденозина A2B/A2A и аргиназа. Эти данные подтверждают, что HIF-2 α представляет собой потенциальную терапевтическую мишень для лечения более широкого ряда воспалительных нарушений и рака либо в качестве отдельного средства, либо в комбинации с другими терапевтическими средствами, например средствами иммунотерапии.

Вследствие ключевых ролей белков HIF-2 α в регуляции физиологического ответа на флуктуацию уровней кислорода, они были причинно ассоциированы со многими патологическими процессами, связанными с гипоксией, в дополнение к раку. Одно такое заболевание представляет собой РАН, изнурительное и угрожающее жизни заболевание с очень неблагоприятным прогнозом. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что HIF-2 α способствует процессу гипоксического ремоделирования легочных сосудов, снижению пластичности сосудистого русла и, в конечном счете, тяжело протекающей РАН (см. Andrew S., et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Aug 2; 113(31): 8801–8806, Tang H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018 Feb 1;314(2):L256-L275.). В этих исследованиях предложено новое понимание роли легочного эндотелиального HIF-2 α в регуляции ответа легочных сосудов на гипоксию и предложена столь необходимая новая терапевтическая стратегия посредством нацеливания HIF-2 α . Другой пример патологических процессов, связанных с гипоксией, представляет собой IBD, хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кишечника. Обнаружено, что воспаление кишечника и последующая IBD возникают, если имеет место дисрегуляция эпителиального парциального давления кислорода и усиливается через эпителиальные ворсинки в кишечнике (см. Shah Y.M., Molecular and Cellular Pediatrics, 2016 Dec; 3(1):1). Активация HIF-2 α способствует развитию IBD, тогда как HIF-1 α в эпителиальных клетках кишечника широко известен в качестве главного защитного фактора при IBD (см. Karhausen J, et al. J Clin Invest. 2004;114(8):1098-1106; Furuta GT, et al. J Exp Med. 2001;193(9):1027-1034). Механистически активация HIF-2 α приводит не только к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов, которые непосредственно способствуют развитию IBD, но также приводит к потере целостности кишечного барьера, таким образом опосредованно способствует проявлению IBD. (см. Xue X, et al. Gastroenterology. 2013;145(4):831-841;

Glover LE, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(49):19820-19825). Следовательно, ингибитор HIF-2 α обладает потенциалом обращения провоспалительного состояния и повышения целостности кишечного барьера, таким образом смягчая симптомы IBD.

Ингибитор HIF-2 α также представляет собой новый терапевтический подход при NASH, для которого доступны ограниченные варианты терапии. В недавнем исследовании продемонстрировано, что нарушение HIF-2 α , специфическое в отношении кишечника, приводило к значительному снижению симптомов стеатоза печени и ожирения, индуцированного диетой с высоким содержанием жиров. Механистически кишечный HIF-2 α положительно регулирует ген, кодирующий нейраминидазу 3, регулируя таким образом метаболизм церамидов, который способствует развитию NASH (см. Xie C, et al. Nat Med. 2017 Nov;23(11):1298-1308.). Следовательно, ингибитор HIF-2 α должен характеризоваться предупреждающими и терапевтическими эффектами при метаболических нарушениях, таких как NASH.

Были идентифицированы некоторые связи между уровнем HIF-2 α и гомеостазом железа (см. Peyssonnaud C et al, Cell Cycle. 2008;7(1):28-32). Во множестве исследований была продемонстрирована важная роль HIF-2 α в нарушениях, связанных с насыщением железом. HIF-2 α , а не HIF-1 α , стал важным "местным" регулятором статуса железа в кишечнике посредством регуляции различных генов, важных для транспорта и всасывания железа (см. Mastrogiannaki M, et al. J Clin Invest. 2009;119(5):1159-1166). Следовательно, низкомолекулярный ингибитор, который нацеливается на HIF-2 α , обладает потенциалом улучшения гомеостаза железа у пациентов с нарушениями всасывания железа.

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает способ лечения и снижения степени тяжести заболевания, состояния или нарушения, где активация или сверхактивация HIF-2 α вовлечена в болезненное состояние. В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения почечноклеточной карциномы у субъекта с помощью соединения 1.

Ингибиторы HIF-2 α также характеризуются терапевтическим потенциалом для широкого диапазона показаний, не относящихся к раку, включая без ограничения NASH, IBD, РАН и перенасыщение железом.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Как правило, полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, будет вводиться в терапевтически эффективном количестве посредством любого из принятых способов введения для средств, которые служат сходному назначению. Терапевтически

эффективные количества полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, могут находиться в диапазоне от приблизительно 200 мг/в сутки до приблизительно 1000 мг/в сутки, которые можно вводить в однократных или многократных дозах. Для перорального введения композиции могут быть предусмотрены в форме таблеток, содержащих приблизительно 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 миллиграмм активного ингредиента. Фактическое количество полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, будет зависеть от множества факторов, таких как степень тяжести заболевания, подлежащего лечению, возраст и относительное состояние здоровья пациента, эффективность применяемого соединения, путь и форма введения и другие факторы.

Как правило, полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, будет вводиться в виде фармацевтических композиций посредством любого из следующих путей: перорального, системного (например, трансдермального, интраназального или с помощью суппозитория) или парентерального (например, внутримышечного, внутривенного или подкожного) введения. Предпочтительным способом введения является пероральный с применением удобного ежедневного режима введения дозы, который можно регулировать в зависимости от степени тяжести болезни. Композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, капсул, мягких лекарственных форм, порошков, составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, настоек, аэрозолей или любых других подходящих композиций.

Выбор состава зависит от различных факторов, таких как способ введения лекарственного средства (например, для перорального введения предпочтительными являются составы в форме таблеток, пилюль или капсул, включая покрытые кишечнорастворимой оболочкой, или таблетки с отсроченным освобождением, пилюли или капсулы) и биодоступность лекарственного вещества.

Композиции содержат, как правило, полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. Приемлемые вспомогательные вещества являются нетоксичными, способствуют введению и не оказывают нежелательного влияния на терапевтическую пользу полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А. Такое вспомогательное вещество может представлять собой любое твердое, жидкое, полутвердое или, в случае аэрозольной композиции, газообразное вспомогательное вещество, которое, как правило, доступно специалисту в данной области техники.

Твердые фармацевтические вспомогательные вещества включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и т. п. Жидкие или мягкие вспомогательные вещества могут быть независимо выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола или различных масел, включая масла на основе нефти, масла животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. д. Предпочтительные жидкие носители, в частности для инъекционных растворов, включают воду, солевой раствор, водный раствор декстрозы и гликоли.

Полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, может быть составлен для парентерального введения посредством инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например в ампулах или в контейнерах со множеством доз с добавленным консервантом. Композиции могут находиться в таких формах как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях и могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Составы могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или множеством доз, например запаянных ампулах и флаконах, и их можно хранить в форме порошка или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например солевого раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед применением. Экстемпоральные растворы для инъекций и суспензии можно получать из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного ранее типа.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Суспензия может также необязательно содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые

повышают растворимость полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, что позволяет получать высококонцентрированные растворы.

В дополнение к составам, описанным ранее, полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, может быть также составлен в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, может быть составлен с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например труднорастворимой соли.

Для трансбуккального или подъязычного введения композиции могут находиться в форме таблеток, пастилок для рассасывания, пастилок или гелей, составленных обычным способом. Такие композиции могут содержать полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, на ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Другие подходящие фармацевтические вспомогательные вещества и составы на их основе описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, отредактированной E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000).

Уровень полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, в составе может варьироваться в пределах полного диапазона, применяемого специалистом в данной области техники. Как правило, состав будет содержать в процентах по весу (вес. %) приблизительно 0,01-99,99 вес. % полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, в расчете на общий вес состава, а остальное – одно или несколько подходящих фармацевтических вспомогательных веществ. Например, соединение присутствует на уровне приблизительно 1-80 вес. %.

Комбинации и средства комбинированной терапии

Полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, можно применять в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами в лечении заболеваний или состояний, в случае которых могут быть применимы полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, или другие лекарственные средства. Такое(-ие) другое(-ие) лекарственное(-ые) средство(-а) можно вводить обычно

применяемым путем и в обычно применяемом количестве одновременно или последовательно с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А. Если полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, применяется одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, то фармацевтическая композиция в стандартной лекарственной форме, содержащая такие другие лекарственные средства и полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, является предпочтительной. Однако комбинированная терапия может также включать средства терапии, в которых полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, и одно или несколько других лекарственных средств вводятся по разным перекрывающимся графикам. Также предполагается, что при применении в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, и другие активные ингредиенты можно применять в более низких дозах, чем при применении каждого по отдельности.

Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению также включают композиции, которые содержат одно или несколько других лекарственных средств в дополнение к полиморфу соединения 1, представляющему собой форму А.

Вышеупомянутые комбинации включают комбинации полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, не только с одним другим лекарственным средством, но также с двумя или более другими активными лекарственными средствами. Аналогичным образом, полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяются в предупреждении, лечении, контроле, улучшении состояния или снижении риска развития заболеваний или состояний, при которых полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, является применимым. Такие другие лекарственные средства можно вводить обычно применяемым путем и в обычно применяемом количестве одновременно или последовательно с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А. Если полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, применяется одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, то можно применять фармацевтическую композицию, содержащую такие другие лекарственные средства в дополнение к полиморфу соединения 1, представляющему собой форму А. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению также включают композиции, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к полиморфу соединения 1, представляющему собой форму А. Весовое соотношение полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, и второго активного

ингредиента может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет применяться эффективная доза каждого.

Если нуждающийся субъект страдает от рака или подвержен риску заболеть раком, то субъекта можно лечить с помощью полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А, в любой комбинации с одним или несколькими другими противораковыми средствами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько противораковых средств представляют собой проапоптотические средства. Примеры противораковых средств включают без ограничения любые из следующих: госсипол, дженасенс, полифенол Е, хлорофузин, полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА), бриостатин, родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), 5-аза-2'-дезоксцитидин, полностью транс-ретиноевая кислота, доксорубин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec™), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-ААГ), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, ВАУ 11-7082, РКС412 или PD184352, Тахол™, также называемый "паклитаксел", который представляет собой широко известное противораковое лекарственное средство, которое действует посредством усиления и стабилизации образования микротрубочек, и аналоги Тахол™, такие как Тахотере™. Также было показано, что соединения, которые содержат базовый таксановый скелет в качестве общей структурной особенности, характеризуются способностью останавливать клетки в фазах G2-M вследствие стабилизации микротрубочек и могут быть применимы для лечения рака в комбинации с соединениями, описанными в данном документе.

Подходящие противораковые средства также включают ингибиторы киназ, ассоциированных с клеточным пролиферативным нарушением. Эти киназы включают без ограничения Aurora-A, ВТК, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, киназы рецептора эфрина, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, MEK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, RAF, Rsk и SGK. В частности, ингибиторы CDK4/6, включающие абемациклиб (верzenio), палбоциклиб (ибранс) и рибоциклиб (кискали), обладают потенциалом синергизма с ингибиторами HIF-2 α и обращают устойчивость к ингибированию HIF-2 α ; передачу сигнала митоген-активируемыми протеинкиназами, например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, ВАУ 43-9006, вортманнин или LY294002; ингибиторы Syk; антитела (например ритуксан); ингибитор MET, такой как форетиниб, кабозантиниб или кризотиниб; ингибитор VEGFR, такой как сунитиниб, сорафениб, регорафениб, ленватиниб, вандетаниб, карбозантиниб, акситиниб; ингибитор EGFR, такой как афатиниб,

бриваниб, карбозатиниб, эрлотиниб, гефитиниб, нератиниб, лапатиниб; ингибитор PI3K, такой как XL147, XL765, BKM120 (бупарлисиб), GDC-0941, BYL719, IPI145, BAY80-6946, BEX235 (дактолисиб), CAL101 (иделализиб), GSK2636771, TG100-115; ингибитор MTOR, такой как рапамицин (сиролимус), темсиролимус, эверолимус, XL388, XL765, AZD2013, PF04691502, PKI-587, BEZ235, GDC0349; ингибитор MEK, такой как AZD6244, траметиниб, PD184352, пимасертиниб, GDC-0973, AZD8330; ингибиторы CSF1R (PLX3397, LY3022855 и т. п.) и антитела к CSF1R (IMC-054, RG7155 и т. п.); ингибитор киназы рецептора TGF-бета, такой как LY2157299; ингибитор ВТК, такой как ибрутиниб.

Другие противораковые средства включают ингибитор протеасомы, такой как карфилзомиб, MLN9708, деланзомиб или бортезомиб; ингибиторы ВЕТ, такие как ингибиторы INCB054329, OTX015, CPI-0610; ингибиторы LSD1, такие как GSK2979552, INCB059872; ингибиторы HDAC, такие как панобиностат, вориностат; ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, такие как азацитидин, децитабин и другой эпигенетический модулятор; ингибитор SHP-2, такой как TNO155; ингибитор Bcl2 АВТ-199 и другие ингибиторы белков семейства Bcl-2; ингибиторы HIF-2 α , такие как PT2977 и PT2385; ингибиторы сигнального пути бета-катенина, ингибиторы сигнального пути notch и ингибиторы сигнального пути hedgehog; антитела или другие терапевтические белки к VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт.

Другие противораковые средства/лекарственные средства, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения модуляторы рецептора X печени (LXR), в том числе агонисты LXR и бета-селективные агонисты LXR; ингибиторы рецептора ароматических углеводов (AhR).

Другие противораковые средства, которые можно применять в комбинации с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А, включают адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивизин, акларубицин; гидрохлорид акодазола, акронин; адозелесин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; ацетат аметантрона; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетепу; азотомидин; батимастат; бензодепу; бикалутамид; гидрохлорид бисантрена; димезилат биснафида; бизелесин; сульфат блеомицина; бреквинар натрия; бромпиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гидрохлорид карубицина; карзелесин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемидин; кладрибин; мезилат криснатола; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; гидрохлорид даунорубицина; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; мезилат

дезагуанина; диазиквон; доксорубицин; гидрохлорид доксорубицина; дролоксифен; цитрат дролоксифена; пропионат дромостанолонa; дуазомицин; эдатрексат; гидрохлорид эфлорнитина; элзамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; гидрохлорид эпирубицина; эрбулозол; гидрохлорид эзорубицина; эстрамустин; эстрамустин фосфат натрия; этанидазол; этопозид; фосфат этопозидa; этоприн; гидрохлорид фадрозолa; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; фосфат флударабина; фторурацил; флуороцитабин; фосхидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гидрохлорид гемцитабина; гидроксимочевину; гидрохлорид идарубицина; ифосфамид; илмофозин; интерлейкин II (в том числе рекомбинантный интерлейкин II или R12); интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; ипроплатин; гидрохлорид иринотекана; ацетат ланреотида; летрозол; ацетат лейпролида; гидрохлорид лиарозолa; лометрексол натрия; ломустин; гидрохлорид лозоксантрона; мазопрокол; майтанзин; гидрохлорид мехлорэтамина; ацетат мегестрола; ацетат меленгестрола; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепa; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; гидрохлорид митоксантрона; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксизуран; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; сульфат пепломицина; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; гидрохлорид пироксантрона; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; гидрохлорид прокарбазина; пурамицин; гидрохлорид пурамицина; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; гидрохлорид сафингола; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарсомицин; гидрохлорид спирогермания; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; тегафур; гидрохлорид телоксантрона; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепу; тиазофурин; тирапазамин; цитрат торемифена; ацетат трестолонa; фосфат трицирибина; триметрексат; глюкуронат триметрексата; трипторелин; гидрохлорид тубулозолa; урацил мустард; уредепу; вапреотид; вертепорфин; сульфат винбластина; сульфат винкристина; виндезин; сульфат виндезина; сульфат винепидина; сульфат вингицината; сульфат винлейрозина; тартрат винорелбина; сульфат винрозидина; сульфат винзолидина; ворозол; зениплатин; зиностатин; гидрохлорид зорубицина.

Другие противораковые средства, которые можно применять в комбинации с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А, включают 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-ТК; альтретамин; амбамустин;

амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, карциному предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; глицинат афидиколина; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ara-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азазетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауриспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bfgf; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; сульфоксимин бутионина; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотецина; IL-2 канарипокса; капецитабин; карбоксамидаминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор, полученный из хряща; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; сульфонамид хлорохиноксалина; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин А; коллисмицин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; окфосфат цитарабина; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; дезлорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; докозанол; долазетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфломитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; фосфат этопозида; эксеместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; гидрохлорид фтордаунорубицина; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; тексафирин гадолиния; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; бисацетамид гексаметилен; гиперидин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулин-подобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол;

изогомогаликондрин В; итазетрон; джасплакинолид; кагалалид F; триацетат ламелларина-N; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; сульфат лентинана; лептолстатин; летрозол; лейкоз-подавляющий фактор; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного полиамина; липофильный дисахарид-пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобоплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; тексафирин лютеция; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; мазопротект; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы металлопротеиназ матрикса; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефодин; миримостим; ошибочно спаренную двухцепочечную РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин, фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело; хорионический гонадотропин человека; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; средство терапии на основе множественного опухолевого супрессора-1; противораковое средство, полученное из горчицы; микапероксид В; экстракт клеточных стенок микобактерий; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; орацин; индуктор цитокинов для перорального введения; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилтризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пелдезин; пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; гидрохлорид пилокарпина; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфирин натрия; порфирамицин; преднизон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммуномодулятор на основе белка А; ингибиторы протеинкиназы С, микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; пиридокселированный конъюгат гемоглобина-полиоксиэтилена; антагонисты raf; ралтитрексед; рамозетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; деметилированный

ретеллиптин; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; ретинамид R.sub.11; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; белок 1, полученный из стареющих клеток; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы передачи сигнала; модуляторы передачи сигнала; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофуран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1, скваламин, ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист сверхактивного вазоактивного кишечного пептида; сурадисту; сурамин; сваинсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; метйодид тамоксифена; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлородекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбopoэтин; миметик тромбopoэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тиреотропный гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; бихлорид титаноцена; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; тропизетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназ; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; подавляющий рост фактор, полученный из урогенитального синуса; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторную систему, генную терапию с применением эритроцитов; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; и зиностатин стималамер.

Еще одни противораковые средства, которые можно применять в комбинации с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А, включают алкилирующие средства, антиметаболиты, продукты природного происхождения или гормоны, например, соединения на основе азотистого иприта (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т. п.), алкилсульфонаты (например бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин и т. п.) или триазены (декарбазин и т. п.). Примеры антиметаболитов включают без ограничения аналог фолиевой кислоты (например метотрексат) или аналоги пиримидина (например цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры продуктов природного происхождения, применимых в комбинации с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А, включают без ограничения

алкалоиды барвинка (например винкристин), эпилодофиллотоксины (например этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например L-аспарагиназа) или модификаторы биологического ответа (например интерферон альфа).

Примеры алкилирующих средств, которые можно применять в комбинации с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А, включают без ограничения соединения на основе азотистого иприта (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т. п.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т. п.) или триазены (декарбазин и т. п.). Примеры антиметаболитов включают без ограничения аналог фолиевой кислоты (например метотрексат) или аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксурин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры гормонов и антагонистов, применимых в комбинации с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А, включают без ограничения аденокортикостероиды (например преднизон), прогестины (например, капроат гидроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ацетат медроксипрогестерона), эстрогены (например, диэтилстилбестрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например тамоксифен), андрогены (например, пропионат тестостерона, флуоксиместерон), антиандроген (например флутамид), аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (например лейпролид). Другие средства, которые можно применять в способах и композициях, описанных в данном документе, для лечения и предупреждения рака, включают координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин), антрацендион (например митоксантрон), замещенную мочевину (например гидроксимочевину), производное метилгидразина (например прокарбазин), аденокортикальный супрессант (например, митотан, аминоглутетимид).

Другие противораковые средства, которые можно применять в комбинации с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А, включают противораковые средства, которые действуют посредством остановки деления клеток в фазах G2-M вследствие стабилизации микротрубочек и включают эрбулозол (также известный как R-55104), доластатин 10 (также известный как DLS-10 и NSC-376128), изетионат мивобулина (также известный как CI-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолид (также известный как NVP-XX-A-296), АВТ-751 (Abbott, также известный как E-7010), алторгиртины (такие как алторгиртин А и алторгиртин С), спонгистатины (такие как спонгистатин 1,

спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), гидрохлорид цемадотина (также известный как LU-103793 и NSC-D-669356), эпотилоны (такие как эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С (также известный как дезоксиэпотилон А или dЕроА), эпотилон D (также называемый KOS-862, dЕроВ и дезоксиэпотилон В), эпотилон Е, эпотилон F, N-оксид эпотилона В , N-оксид эпотилона А, 16-аза-эпотилон В, 21-аминоэпотилон В (также известный как BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (также известный как дезоксиэпотилон F и dЕроF), 26-фтороэпотилон, ауристин PE (также известный как NSC-654663), соблидотин (также известный как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, также известный как LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), сульфат винкристина, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, также известный как WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Венгерская академия наук), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 и LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Киова Накко), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Киова Накко), IDN-5005 (Indena), криптофицин 52 (также известный как LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, также известный как AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, также известный как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A), вителиуамид, тубулизин А, канаденсол, centaureidin (также известный как NSC-106969), T-138067 (Tularik, также известный как T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Институт Паркера Хьюза, также известный как DDE-261 и WHI-261), H10 (Университет штата Канзас), H16 (Университет штата Канзас), онкоцидин А1 (также известный как BTO-956 и DIME), DDE-313 (Институт Паркера Хьюза), фиджианолид В, лаулималид, SPA-2 (Институт Паркера Хьюза), SPA-1 (Институт Паркера Хьюза, также известный как SPIKET-P), 3-IAABU (цитоскелет/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как MF-569), наркозин (также известный как NSC-5366), наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), гемиастерлин, 3-BAABU (цитоскелет/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как MF-191), TMPN (Университет штата Аризона), ацетилацетонат ванадоцена, T-138026 (Tularik), монсатрол, инаноцин (также известный как NSC-698666), 3-1AABE (цитоскелет/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, также известный как T-900607), RPR-115781 (Aventis), элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, десэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибаэозид, карибаэолин, галихондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин

(также известный как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосеврин В, D-43411 (Zentaris, также известный как D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), НТИ-286 (также известный как SPA-110, соль трифторуксусной кислоты) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатин фосфат натрия, BPR-OY-007 (Национальные научно-исследовательские институты здравоохранения) и SSR-250411 (Sanofi).

Один или несколько дополнительных ингибиторов контрольных точек иммунного ответа можно применять в комбинации с полиморфом соединения 1, представляющим собой форму А, для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с HIF-2 α . Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают ингибиторы (молекулы smack или биопрепараты) молекул контрольных точек иммунного ответа, таких как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD39, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, A2AR, A2BR, SHP-2, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, CD137 и STING. В некоторых вариантах осуществления молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки, выбранную из B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, TDO, аргиназы, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или несколькими средствами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, или пембролизумаб, или PDR001. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A (атезолизумаб) или MEDI4736 (дурвалумаб).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор CTLA-4, например антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб или тремелиумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG3, например антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016 или LAG525. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор GITR, например антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518 или МК-4166, INCAGN01876 или МК-1248. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор OX40, например антитело к OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI0562 или INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 или LAG525. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

Полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, можно также применять для повышения или усиления иммунного ответа, включая повышение иммунного ответа на антиген, для улучшения иммунизации, включая повышение эффективности вакцин; и для усиления воспаления. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для усиления иммунного ответа на вакцины, в том числе без ограничения вакцины против листерий, вакцины на основе онколитических вирусов и противораковые вакцины, такие как GVAX® (вакцина на основе опухолевых клеток с трансфицированным геном гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF)). Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы. Другие иммуномодулирующие средства также включают средства, которые блокируют миграцию клеток иммунной

системы, такие как антагонисты рецепторов хемокинов, в том числе CCR2 и CCR4; агонисты Sting и агонисты рецепторов Toll.

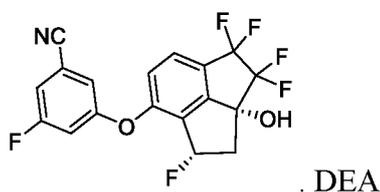
Другие противораковые средства также включают средства, которые усиливают иммунную систему, такие как адъюванты или адоптивный перенос Т-клеток. Полиморф соединения 1, представляющий собой форму А, может быть эффективным в комбинации с лечением Т-клетками с CAR (химерный антигенный рецептор) в качестве средства вторичной иммунизации для активации Т-клеток.

Примеры

Следующие способы получения соединения 1 представлены для более четкого понимания специалистами в данной области техники и для осуществления настоящего изобретения на практике. Они не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения, а только как иллюстрирующие и представляющие его.

ПРИМЕР 1

Синтез диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила



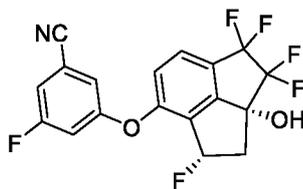
К перемешиваемому раствору 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (100,00 г, 260,91 ммоль, 1,00 экв.) и DBU (79,44 г, 521,81 ммоль, 2,00 экв.) в THF (2,2 л) медленно добавляли раствор пиридин-2-сульфонилфторида (50,46 г, 313,12 ммоль, 1,20 экв.) в THF (400 мл) при 20-25°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 16 ч при 20-25°C, а затем гасили 0,78 н. водным раствором NaOH (1,0 л). После перемешивания при 20-30°C в течение 30 мин слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ. Объединенный органический слой промывали 10% солевым раствором, а затем концентрировали до приблизительно 350 мл раствора. Этот раствор разбавляли с помощью МТВЕ, промывали 0,5 н. водным раствором HCl, а затем водой. Органический слой концентрировали до приблизительно 200 мл (чистота согласно HPLC составляла 94,1 А%, и чистота по результатам хиральной хроматографии составляла 97,2% ee), разбавляли с помощью EtOAc, а затем загружали на

подушку из силикагеля и подушку промывали смесью EtOAc/н-гептан с соотношением 1/5 до тех пор, пока продукт не переставал элюироваться. Требуемые фракции концентрировали и растворитель заменяли на МТВЕ с получением раствора МТВЕ (приблизительно 350 мл).

Добавляли диэтиламин (600 мл), полученный раствор нагревали до 35-45°C и медленно добавляли н-гептан (400 мл) при данной температуре в течение 2 ч. Полученную суспензию перемешивали при 35-45°C в течение 1 ч, а затем добавляли твердую кристаллическую затравку полиморфа 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, представляющего собой форму А (0,5 г). После дополнительного перемешивания при 35-45°C в течение 1 ч суспензию медленно охлаждали до температуры от -5 до 5°C, а затем медленно добавляли н-гептан (2,0 л) в течение 5 ч. После дополнительного перемешивания при от -5 до 5°C в течение 6 ч смесь фильтровали и твердый осадок на фильтре промывали с помощью холодного DEA/н-гептана (1:4) с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 2

Синтез кристаллической формы А 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила



Сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила:DEA высушивали в вакууме при 65-70°C в течение 20 ч с получением 53,2 г указанного в заголовке соединения. Чистота согласно HPLC указанного в заголовке соединения составляла 99,8 A%, и чистота по результатам хиральной хроматографии составляла 100,0% ee.). ¹H ЯМР (400MHz, CDCl₃) δ = 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,09 (m, 2H), 6,60 - 5,80 (ddd, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,91 - 2,57 (m, 2H).

К перемешиваемому прозрачному раствору 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (50,0 г) в IPA (150 мл) медленно добавляли н-гептан (100 мл) при 20-

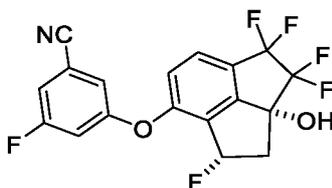
30°C в течение 1 ч, а затем затравочный кристалл указанного в заголовке соединения (0,25 г полиморфа соединения 1, представляющего собой форму А) и полученную в результате суспензию перемешивали при 20-30°C в течение 3 ч. Медленно добавляли н-гептан (150 мл) в течение 4 ч при 20-30°C, а затем дополнительно добавляли н-гептан (950 мл) в течение 8 часов. После дополнительного перемешивания при 20-30°C в течение 3 ч суспензию медленно охлаждали до температуры от -10 до 0°C в течение 4 ч, а затем перемешивали при данной температуре в течение 6 ч. Смесь фильтровали и твердый осадок на фильтре промывали холодным н-гептаном. Твердое вещество высушивали в вакууме при 45-55°C в течение 12 ч с получением указанного в заголовке продукта (46,73 г, выход 93,5%). Чистота согласно HPLC составляла 99,9 А%, и чистота по результатам хиральной хроматографии составляла 100,0% ее.

Альтернативный способ получения соединения 1 из его DEA-сольвата

К перемешиваемой смеси соединения 1.DEA-сольвата (10,0 г) в EtOAc (150 мл) добавляли 0,5 М водный раствор HCl (150 мл) при 20-30°C. Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Органический слой отделяли, а затем промывали водой. Органический слой концентрировали и остаток подвергали перекристаллизации из смеси IPA/н-гептан с получением указанного в заголовке соединения 1.

ПРИМЕР 3

Альтернативный синтез, очистка и определение характеристик полиморфа соединения 1



В 3-горлую круглодонную колбу объемом 3000 мл добавляли 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрил (350 г, 0,762 моль, 1,0 экв.) и DBU (232,1 г, 1,53 моль, 2,0 экв.) в THF (3,5 л) при комнатной температуре. К этому раствору добавляли по каплям раствор пиридин-2-сульфонилфторида (159,7 г, 0,991 ммоль, 1,3 экв.) в THF (700 мл) при 10~15°C. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой и EtOAc. Суспензию фильтровали через силикагель и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои

промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (смесь петролейный эфир/этилацетат с соотношением от 20/1 до 7/1) с получением неочищенного продукта (400 г) в виде грязно-белого твердого вещества. Неочищенный продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм*50 мм, 10 мкм) с получением 250 г неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли гептан (1,0 л) и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали с получением чистого указанного в заголовке продукта (230 г). Чистота согласно HPLC указанного в заголовке соединения составляла 98,7%, и чистота по результатам хиральной хроматографии составляла 99,1% ее. Условия SFC: колонка: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: фаза А, СО₂; фаза В, EtOH (0,05% DEA), градиентное элюирование: В в А от 5% до 40%; расход: 3 мл/мин. Темп. колонки: 35°C; противодавление: 100 бар; t_R: 0,904 мин.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛИМОРФА

Соединение **1** (15,5 мг), полученное в примере 3, добавляли в 0,4 мл смеси н-пентанол/гептан (9:1) при 50°C. После перемешивания смеси в течение 3 дней твердое вещество собирали посредством фильтрования с получением полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму А. XRPD-дифрактограммы получали с помощью рентгеновского дифрактометра (Bruker D8 advance) при температуре окружающей среды (23-25°C) с использованием падающего луча Cu K α (1,5418 Å) от генератора, работающего при 40 кВ и 40 мА. Система оснащена детектором LynxEye. Образцы соединения **5** сканировали в диапазоне значений 2 θ от 3 до 40° при величине шага 2 θ 0,02°. Данные анализировали с использованием программного обеспечения DIFFRAC plus Evaluation Package Release 2010. XRPD-спектр полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму А, показан на фигуре 3. Перечень пиков для XRPD-спектра, значения угла дифракции (2-тета), указанные в градусах, приведены в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Перечень пиков кристаллического соединения 1, полученного из смеси н-пентанол/гептан

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
9,2	9,59	6,9
10,1	8,79	19,5
11,4	7,75	21,6

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
12,9	6,87	21,6
13,7	6,48	15,2
14,0	6,33	3,5
15,4	5,75	3,8
15,8	5,59	100
16,6	5,35	9,8
17,4	5,09	6,7
18,0	4,93	10,2
18,6	4,77	25,3
19,6	4,53	15,3
20,1	4,41	24,3
20,7	4,29	4
21,0	4,23	3,9
21,4	4,15	13,2
21,7	4,09	18,5
22,1	4,03	10,6
22,6	3,94	5,3
23,8	3,74	3
24,1	3,69	4,5
25,0	3,55	14,7
26,0	3,43	13,9
26,7	3,33	3,4
27,2	3,28	6,4
27,6	3,23	4,4
27,8	3,20	3,8
28,2	3,16	7,3
29,0	3,07	6,2
29,6	3,02	9,3

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
30,1	2,97	4,4
30,6	2,92	3
31,0	2,88	2,9
31,7	2,82	3,5
31,9	2,80	4
32,4	2,76	5,1
33,6	2,66	5,4
34,2	2,62	3,3
34,6	2,59	4,3
35,4	2,53	3,2
35,8	2,50	3,3

Посредством кристаллизации соединения **1** в нижеизложенных условиях также получали полиморф, представляющий собой форму А.

Способ А

Соединение **1** (15 мг/мл) растворяли в MeOH, IPA, MTBE, EtOAc, IPAc или толуоле и обеспечивали испарение растворов при комнатной температуре с получением соединения **1** в виде кристаллического твердого вещества. XRPD-анализ продемонстрировал, что кристаллическое твердое вещество представляло собой полиморф, представляющий собой форму А.

Способ В

Соединение **1** (~10 мг) добавляли в 0,5 мл антирастворителя при 50°C, а затем добавляли растворитель для растворения твердого вещества, как показано в таблице 3 ниже. Смесь фильтровали и раствор медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение одного дня. Кристаллы отфильтровывали и проводили XRPD-анализ.

Таблица 3.

Антирастворитель	Растворитель	Кристаллическая форма
Вода	EtOH	Форма А
Вода	IPA	Форма А

Антирастворитель	Растворитель	Кристаллическая форма
Гептан	EtOH	Форма А
Гептан	IPA	Форма А
Гептан	Толуол	Форма А

Способ С

Соединение **1** растворяли в растворителе и антирастворитель добавляли с перемешиванием при комнатной температуре, 50°C или на ледяной бане, как показано в таблице 4 ниже. Кристаллическое твердое вещество фильтровали и определяли его характеристики посредством XRPD.

Таблица 4.

Количество, (мг)	Растворитель	Антирастворитель	Кристаллическая форма
21,18	Гептан-EtOAc (3:2), 0,4 мл	Гептан, 1 мл	Форма А
11,20	Толуол, 0,2 мл	Гептан, 0,3 мл	Форма А
10,45	Ацетон, 0,05 мл	Вода, 0,25 мл	Форма А
10,29	ACN, 0,05 мл	Вода, 0,8 мл	Форма А
10,35	1,4-Диоксан, 0,1 мл	Вода, 0,3 мл	Форма А
10,52	EtOH, 0,05 мл	Вода, 0,1 мл	Форма А
10,37	IPA, 0,15 мл	Вода, 0,3 мл	Форма А
10,21	MeOH, 0,05 мл	Вода, 0,1 мл	Форма А
10,06	EtOH, 0,05	Гептан, 1 мл	Форма А

Способ D

Соединение **1** (~10 мг) растворяли в растворителе и затем полученный раствор добавляли в 0,5 мл антирастворителя. Поддерживали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение одного дня и кристаллическое твердое вещество анализировали посредством XRPD. Результаты показаны в таблице 5 ниже.

Таблица 5.

Количество, (мг)	Растворитель	Антирастворитель	Кристаллическая форма
10,03	Толуол, 0,15 мл	Гептан, 0,5 мл	Форма А
9,88	Ацетон, 0,05 мл	Вода, 0,5 мл	Форма А
9,91	1,4-Диоксан, 0,05 мл	Вода, 0,5 мл	Форма А
9,92	АСN, 0,05 мл	Вода, 0,5 мл	Форма А
9,97	EtOH, 0,05 мл	Вода, 0,5 мл	Форма А
10,34	РА, 0,15 мл	Вода, 0,5 мл	Форма А

ПРИМЕР 4

Получение DEA-сольвата соединения 1 и соединения 1

Синтез и определение характеристик полиморфа DEA-сольвата соединения 1

К перемешиваемому раствору неочищенного 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (25,1 г) в МТВЕ (75 мл) добавляли DEA (150 мл) при 35-45°C, затем медленно добавляли н-гептан (100 мл) и добавляли твердую кристаллическую затравку полиморфа 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, представляющего собой форму А. Полученную суспензию перемешивали при 35-45°C в течение 1 ч, медленно охлаждали до температуры от -5 до 5°C, а затем перемешивали при данной температуре в течение 6 ч. Медленно добавляли н-гептан (500 мл) в течение 4 ч при температуре от -5 до 5°C. После перемешивания при температуре от -5 до 5°C в течение 4 ч суспензию фильтровали, промывали холодным раствором DEA/гептана с соотношением 1V/4V и выполняли XPRD и ЯМР DEA-сольвата соединения 1.

XRPD-дифрактограммы DEA-сольвата соединения 1 получали с помощью рентгеновского дифрактометра (Bruker D8 advance) при температуре окружающей среды (приблизительно 23-25°C) с использованием падающего луча Cu K α (1,5406 Å) от генератора, работающего при 40 кВ и 40 мА. Система оснащена детектором LynxEye. Образцы диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила сканировали при 3-40° 2 θ с шагом 0,02° 2 θ . Данные анализировали с использованием программного

обеспечения DIFFRAC plus Evaluation Package Release 2010. XRPD-спектр полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму В, показан на фигуре 1. Перечень пиков для XRPD-спектра, значения угла дифракции (2-тета), указанные в градусах, приведены в таблице 2 ниже.

Таблица 2

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
7,5	11,71	0,6
8,4	10,57	28,0
9,5	9,35	10,3
10,6	8,35	0,2
11,1	7,98	0,5
11,7	7,55	12,1
12,2	7,27	1,3
12,5	7,10	1,3
13,1	6,77	0,5
13,4	6,61	0,6
13,8	6,41	100,0
14,6	6,06	7,5
15,4	5,74	1,8
15,8	5,61	0,6
16,7	5,29	0,5
17,1	5,19	2,1
17,7	5,00	1,9
19,0	4,68	8,9
19,2	4,61	0,7
19,5	4,54	1,2
19,8	4,47	0,6
20,1	4,41	1,6
20,6	4,30	2,0
21,3	4,17	46,2
21,8	4,08	0,8

Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
22,3	3,99	2,8
22,6	3,94	6,0
23,1	3,85	1,1
23,3	3,82	5,5
23,5	3,78	16,0
24,7	3,60	7,9
25,2	3,53	6,3
25,6	3,48	3,0
26,3	3,39	0,9
26,7	3,33	0,3
27,2	3,27	0,4
27,6	3,23	1,2
27,8	3,21	1,6
28,2	3,16	3,8
28,6	3,12	2,3
29,5	3,03	5,8
29,6	3,02	3,8
30,0	2,98	3,0
30,4	2,94	0,6
31,1	2,87	4,4
31,9	2,81	0,5
32,4	2,76	0,5
33,0	2,72	2,7
33,5	2,68	0,4
34,3	2,61	0,4
34,9	2,57	0,9
35,3	2,54	0,9
35,6	2,52	0,8
36,4	2,46	5,5
36,8	2,44	0,8
37,8	2,38	1,0

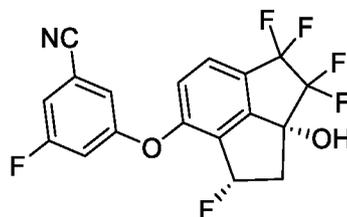
Угол (2-тета, °)	Значение d (Å)	Интенсивность, %
38,3	2,35	1,3
39,2	2,30	0,3
39,3	2,29	0,5
39,6	2,27	0,6

Синтез соединения 1

Раствор неочищенного 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (26,3 г) в DCM (50 мл) концентрировали до сухого состояния. К остатку загружали DCM (38 мл) и полученный раствор нагревали до 35-40°C, после чего добавляли DEA (114 мл). После перемешивания при 35-40°C в течение 10 мин медленно добавляли н-гептан (190 мл). Полученную смесь перемешивали при 35-40°C в течение 30 мин и добавляли твердую кристаллическую затравку полиморфа 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, представляющего собой форму А. Суспензию перемешивали при 35-40°C в течение 3 ч, затем медленно добавляли н-гептан (266 мл) в течение 8 ч. Взвесь медленно охлаждали до 0°C, а затем перемешивали при данной температуре в течение 5,5 ч. Суспензию фильтровали, промывали холодным раствором DEA/гептана с соотношением 1V/4V. Твердое вещество высушивали при 65°C под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (14,7 г). Измерение XRPD осуществляли в условиях, описанных в Примере 4.

ПРИМЕР 5

Альтернативные условия реакции дезоксифторирования для синтеза соединения 1



Способ А

К перемешиваемому раствору 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (100,0 г,

260,91 ммоль, 1,00 экв.) в МТВЕ (2,5 л) медленно добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (BAST, 83,7 г, 378,32 ммоль, 1,45 экв.) в течение 2 ч при температуре от -80 до -70°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение дополнительных 2,5 ч при температуре от -80 до -70°C реакционную смесь гасили метанолом (3344 мг, 104,37 ммоль, 0,40 экв.) при температуре от -80 до -70°C. Полученную смесь нагревали до 0-10°C, а затем гасили 10% водным раствором K₂CO₃ (1 л). Органический слой отделяли, промывали водой (1 л), а затем концентрировали.

Остаток очищали с помощью подушки с силикагелем (100 г силикагеля), элюировали смесью МТВЕ/н-гептан с соотношением 1/2 с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали кристаллизации в смеси МТВЕ/DEA/н-гептан с соотношением 2V/6V/24V с получением диэтиламинного сольвата соединения 1. Диэтиламинный сольват соединения 1 высушивали в вакууме при 70°C с получением соединения 1 в виде полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму А (75,8 г, выход 75,4%). Чистота соединения 1 составляла 99,9%, а его е.е. составлял 99,9%.

Способ В

К перемешиваемому раствору 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1Н-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила (100,0 г, 0,26 моль, 1,00 экв.) в 2-МеТНФ (2,5 л) добавляли Et₃N·3HF (21,0 г, 0,13 моль, 0,50 экв.), а затем 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (BTMG, 111,0 г, 0,65 моль, 2,50 экв.) при -20°C в атмосфере азота. К полученной перемешиваемой смеси медленно добавляли раствор перфторбутансульфонилфторида (PBSF, 118,0 г, 0,39 моль, 1,50 экв.) в 2-МеТНФ (500 мл) в течение 1 ч при -20°C. После перемешивания в течение 2 ч смесь гасили деионизированной водой (1 л).

Отделенный органический слой промывали водным раствором HCl, водой, водным раствором NaOH, а затем 10% соевым раствором. Отделенный органический слой концентрировали, растворяли в 2-МеТНФ (750 мл) и снова концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 л) и обесцвечивали активированным углем (30 г) при 50°C в течение 4 ч. Полученную смесь фильтровали с получением желтого фильтрата. Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в 2-МеТНФ (1,5 л), а затем снова концентрировали. Остаток смешивали с МТВЕ (2 л) при 40°C, перемешивали в течение 30 мин, охлаждали до 20°C, а затем фильтровали для удаления твердого вещества. Фильтрат концентрировали и остаток подвергали кристаллизации из смеси МТВЕ/DEA/н-гептан с соотношением

3V/6V/24V с получением диэтиламинного сольвата соединения 1 (85 г) в виде бежевого твердого вещества.

Диэтиламинный сольват соединения 1 (42,5 г) смешивали с МТВЕ (850 мл) и полученную смесь промывали 0,1 М водным раствором HCl, а затем 10% соевым раствором. Органический слой отделяли и концентрировали. Остаток растворяли в IPA (640 мл), а затем обесцвечивали активированным углем (8,5 г) при 40°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток подвергали перекристаллизации из смеси IPA/н-гептан с соотношением 3V/24V, а затем высушивали в вакууме с получением соединения 1 в виде полиморфа, представляющего собой кристаллическую форму А (30,5 г, выход 61,0%), в виде белого твердого вещества. Чистота соединения 1 составляла 100,0%.

Альтернативные условия реакции, исследованные для вышеуказанного способа В, и результаты, полученные с их применением, раскрыты в таблицах 3-6 ниже. В таблицах ниже 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2а-дигидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрил называется SM, а соединение называется продуктом.

Таблица 3А. Дезоксифторирование с помощью 1,2 экв. PBSF в THF при температуре от 0°C до комнатной температуры с различными основаниями

Основание (2,0 экв.)	Добавка (1,2 экв.)	Время реакции (ч)	IPC (А%) согласно HPLC		Выход в анализе (%) согласно HPLC
			SM	Продукт	
Et ₃ N	Et ₃ N·3HF	18	41,7	39,5	37
DBU	Et ₃ N·3HF	18	33,8	48,3	44
DBU	Отсутствует	20	14,8	39,2	43
MTBD	Et ₃ N·3HF	18	37,6	49,3	46
BTMG	Et ₃ N·3HF	18	48,4	41,5	38
ВТРР	Et ₃ N·3HF	18	60,4	36,0	37

Таблица 4А. Реакция дезоксифторирования с помощью 1,5 экв. PBSF и Et₃N·3HF (0,5 экв.) в THF при температуре от 0°C до комнатной температуры

Основание (2,0 экв.)	Добавка (0,5 экв.)	Время реакции (ч)	IPC (A%) согласно HPLC		Выход в анализе (%) согласно HPLC
			SM	Продукт	
ВТПР	Et ₃ N·3HF	18	2,9	89,4	81
DBU	Et ₃ N·3HF	18	1,6	80,9	65
TMG	Et ₃ N·3HF	18	2,2	73,0	57
MTBD	Et ₃ N·3HF	18	14,2	68,4	
BTMG	Et ₃ N·3HF	18	3,5	85,0	

Таблица 5А. Реакция дезоксифторирования с помощью PBSF, BTMG и Et₃N·3HF при температуре от -10°C до комнатной температуры в различных растворителях

Растворитель	PBSF (экв.)	Et ₃ N·3 HF (экв.)	Время (ч)	IPC (A%) согласно HPLC		Выход в анализе (%) согласно HPLC
				SM	Продукт	
Толуол	1,5	0,25	21	1,9	74,9	66
EtOAc	1,5	0,25	21	1,8	77,6	61
MeTHF	1,5	0,25	21	1,2	78,9	69

Таблица 6А. Реакция дезоксифторирования с помощью PBSF, BTMG и Et₃N·3HF в 2-МeTHF при -20°C

Масштаб	Условие реакции	Время	IPC (A%) согласно HPLC		Выход в анализе (%) согласно HPLC
			SM	Продукт	
3 г	2,5 экв. BTMG 0,5 экв. Et ₃ N·3HF 1,5 экв. PBSF	1 ч	2	91	90
15 г	2,5 экв. BTMG 0,5 экв. Et ₃ N·3HF 1,5 экв. PBSF	1 ч	2	91	88

ПРИМЕРЫ СОСТАВОВ

Нижеприведенные составы являются иллюстративными фармацевтическими составами, содержащими соединение по настоящему изобретению.

СОСТАВ ТАБЛЕТКИ

Нижеприведенные ингредиенты тщательно смешивали и спрессовывали в таблетки с одной насечкой.

Ингредиент	Количество на таблетку (мг)
Соединение по настоящему изобретению	400
Кукурузный крахмал	50
Кроскармеллоза натрия	25
Лактоза	120
Стеарат магния	5

СОСТАВ КАПСУЛЫ

Нижеприведенные ингредиенты тщательно смешивали и загружали в желатиновую капсулу с твердой оболочкой.

Ингредиент	Количество на капсулу (мг)
Соединение по настоящему изобретению	200
Высушенная распылением лактоза	148
Стеарат магния	2

ИНЪЕКЦИОННЫЙ СОСТАВ

Соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I) в 2% НРМС, 1% Tween 80, в DI-воде – сколько потребуется до по меньшей мере 20 мг/мл.

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ

Для получения фармацевтической композиции, предназначенной для ингаляционной доставки, 20 мг соединения, раскрытого в данном документе, смешивают с

50 мг безводной лимонной кислоты и 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Смесь вводят в устройство для ингаляционной доставки, такое как небулайзер, подходящее для ингаляционного введения.

ГЕЛЕОБРАЗНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Для получения фармацевтической гелеобразной композиции для местного применения смешивают 100 мг соединения, раскрытого в данном документе, с 1,75 г гидроксипропилцеллюлозы, 10 мл пропиленгликоля, 10 мл изопропилмиристата и 100 мл очищенного, соответствующего требованиям Фармакопеи США спирта. Полученную гелеобразную смесь затем помещают в контейнеры, такие как пробирки, которые являются подходящими местного применения.

КОМПОЗИЦИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА

Для получения фармацевтической композиции офтальмологического раствора смешивают 100 мг соединения, раскрытого в данном документе, с 0,9 г NaCl в 100 мл очищенной воды и фильтруют, применяя фильтр с размером ячеек 0,2 микрона. Полученный изотонический раствор затем помещают в приспособления для офтальмологической доставки, такие как контейнеры для глазных капель, которые являются подходящими для офтальмологического введения.

РАСТВОР НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ

Для получения фармацевтического раствора назального спрея смешивают 10 г соединения, раскрытого в данном документе, с 30 мл 0,05 М фосфатно-буферного раствора (pH 4,4). Раствор помещают в дозатор для назального введения, предназначенный для доставки 100 мкл спрея за каждое применение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аминный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, где амин представляет собой:

(i) NHR^1R^2 , где (1) R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил- C_{1-6} алкил; (2) R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил- C_{1-6} алкил, и R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил- C_{1-6} алкил; или (3) R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклиламин; или

(ii) $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^5\text{R}^6$, где n представляет собой целое число, выбранное из 1-6, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил.

2. Аминный сольват по п. 1, где амин представляет собой NHR^1R^2 , при этом амин является отличным от диэтиламина.

3. Аминный сольват по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, и R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

4. Аминный сольват по п. 1 или п. 3, где амин представляет собой диэтиламин.

5. Аминный сольват по п. 4, где стехиометрическое соотношение диэтиламина и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]-инден-7-ил)окси)бензонитрила в диэтиламинном сольвате 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)-бензонитрила составляет приблизительно 1:1 или составляет 1:1.

6. Аминный сольват по любому из пп. 1-5, где аминный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]-инден-7-ил)окси)бензонитрила представляет собой твердое вещество.
7. Кристаллическая форма диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, обозначенная как полиморф, представляющий собой форму В, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при угловых положениях 13,8 и 21,3, где для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$, как измерено посредством порошковой рентгеновской дифракции при температуре окружающей среды с использованием (Cu K α) длины волны рентгеновского излучения, составляющей 1,5406 Å.
8. Кристаллическая форма В по п. 7, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно содержит пик при угловом положении 8,4, при этом для углового положения может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.
9. Кристаллическая форма В по п. 8, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно содержит пики при угловых положениях 8,4 и 23,5, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.
10. Кристаллическая форма В по п. 8, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно содержит пики при угловых положениях 8,4, 23,5 и 11,7, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.
11. Кристаллическая форма В по п. 8, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно содержит пики при угловых положениях 8,4, 23,5, 11,7 и 9,5, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.
12. Кристаллическая форма В полиморфа диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-

циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути идентичной той, которая показана на Фиг. 1.

13. Способ получения аминного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрил)бензонитрила, где амин представляет собой:

(i) NHR^1R^2 , где (1) R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой C_2 - C_{12} алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 циклоалкил- C_{1-6} алкил; (2) R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 циклоалкил- C_{1-6} алкил, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 циклоалкил- C_{1-6} алкил; или (3) R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклиламин; или

(ii) $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^5\text{R}^6$, где n представляет собой целое число, выбранное из 1-6, и R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_7 циклоалкил, включающий:

(a1) приведение в контакт 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила с амином NHR^1R^2 или $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5\text{R}^6$ в присутствии или в отсутствие одного или нескольких подходящих органических растворителей;

(b1) необязательно добавление (i) одного или нескольких антирастворителей и/или (ii) твердой кристаллической затравки 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила или твердой кристаллической затравки аминного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила или их комбинации к смеси из стадии (a1) с осаждением аминного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила;

(c1) выделение твердого вещества из стадии (b1) с получением твердого аминного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и

(d1) необязательно превращение аминного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила из любой из стадий (a1) - (c1) в 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрил.

14. Способ по п. 13, где амин добавляют к смеси 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в одном или нескольких подходящих органических растворителях на стадии (a1).

15. Способ по п. 13 или п. 14, где амин представляет собой NHR^1R^2 , при этом амин является отличным от диэтиламина.

16. Способ по п. 13 или п. 14, где амин представляет собой диэтиламин.

17. Способ по п. 16, где молярное соотношение амина и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила больше или равняется 1:1.

18. Способ по любому из пп. 13-17, где один или несколько антирастворителей добавляют к смеси 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила из стадии (a1) с получением твердого аминного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила.

19. Способ по любому из пп. 13-17, где один или несколько антирастворителей и твердую кристаллическую затравку 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и/или твердую кристаллическую затравку аминного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-

ил)окси)бензонитрила добавляют к раствору из стадии (a1) с получением твердого вещества, представляющего собой аминное твердое вещество 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрил.

20. Способ по п. 18 или п. 19, где один или несколько антирастворителей независимо выбраны из алканов и воды.

21. Способ по пп. 18, 19 или п. 20, где антирастворитель представляет собой н-гептан.

22. Способ по любому из пп. 13-21, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a1) представляют собой полярные органические растворители, независимо выбранные из группы, состоящей из спиртов, простых эфиров, толуола, кетонов, сложных эфиров, галогенированных алканов, нитрометана, N-метилпирролидинона, ацетонитрила, диметилформамида и диметилацетамида.

23. Способ по любому из пп. 13-21, где один или несколько подходящих органических растворителей из стадии (a1) независимо выбраны из группы, состоящей из метанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, 1,2-пропандиола, метилендихлорида, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира (MTBE), метил-*трет*-амилового эфира, метилацетата (MeOAc), этилацетата (EtOAc), н-пропилацетата, изопропилацетата (iPAc), бутилацетата, н-метилпирролидинона (NMP), диметилформамида (DMF), диметилацетамида (DMAc), тетрагидрофурана (THF), 2-метил-THF (2-MeTHF), диметоксиэтана (DME), толуола, ацетона, метилэтилкетона (MEK), нитрометана, ацетонитрила (ACN) и 1,4-диоксана.

24. Способ по любому из пп. 13-23, где подходящий органический растворитель из стадии (a1) представляет собой MTBE.

25. Способ по любому из пп. 16-24, где диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-

циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила представляет собой кристаллическое твердое вещество.

26. Способ по п. 25, где диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, характеризующимся порошковой рентгеновской дифрактограммой, указанной в любом из пп. 7-12.

27. Способ по любому из пп. 13-26, где аминный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила превращают в 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрил.

28. Способ по любому из пп. 13-27, дополнительно включающий получение 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила из стадии (a1), предусматривающее:

(a) обработку 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила дезоксифторирующим средством с основанием или без него в подходящем органическом растворителе и необязательно в присутствии тригидрофторида триэтиламина ($\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$);

(b) очистку смеси из стадии (a) с получением 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила.

29. Способ по п. 28, где дезоксифторирующее средство представляет собой пиридин-2-сульфонилфторид, перфтор-1-бутансульфонилфторид, трифторид бис(2-метоксиэтиламино)серы или трифторид (диэтиламино)серы.

30. Способ по п. 28 или п. 29, где органическое основание представляет собой (*трет*-бутилимино)трис(пирролидино)фосфоран, или 2-трет-бутил-1,1,3,3-

тетраметилгуанидин, или 1,8-диазабицикло-[5.4.0]ундец-7-ен, или 7-метил-1,5,7-триазабицикло-[4.4.0]дец-1-ен.

31. Способ по п. 29 или п. 30, где подходящий органический растворитель выбран из простых эфиров, сложных эфиров, кетонов, галогеналканов, ацетатов, толуола и ксилола.

32. Способ получения кристаллической формы 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, обозначенной как полиморф, представляющий собой форму А, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при угловых положениях 15,8 и 18,6, где для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$, как измерено посредством порошковой рентгеновской дифракции при температуре окружающей среды с использованием (Cu K α) длины волны рентгеновского излучения, составляющей 1,5418 Å, из диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, включающий:

(a3) удаление диэтиламина из диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и

(b3) необязательно обеспечение перекристаллизации полиморфа 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, представляющего собой кристаллическую форму А, полученного на стадии (a3).

33. Способ по п. 32, где диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В по любому из пп. 7-12.

34. Способ по п. 32 или п. 33, где диэтиламин удаляют из диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-

1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила путем нагревания диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила.

35. Способ по п. 32 или п. 33, где диэтиламин удаляют из диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила путем разделения диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила между одним или несколькими подходящими органическими растворителями и водным кислотным раствором и выделения, а также концентрирования одного или нескольких подходящих органических растворителей.

36. Способ по п. 35, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

37. Способ по п. 35 или п. 36, где подходящий органический растворитель представляет собой МТВЕ.

38. Способ по любому из пп. 32-37, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А дополнительно содержит пик при угловом положении 20,1, при этом для углового положения может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

39. Способ по любому из пп. 32-37, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А дополнительно содержит пики при угловых положениях 12,9 и 20,1, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

40. Способ по любому из пп. 32-37, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А дополнительно содержит пики при угловых положениях 11,4, 12,9 и 20,1, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

41. Способ по любому из пп. 32-37, где порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А дополнительно содержит пики при угловых положениях

10,1, 11,4, 12,9 и 20,1, при этом для угловых положений может иметь место отклонение на $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

42. Способ по любому из пп. 32-41, где для угловых положений указанных рентгеновских дифракционных пиков может иметь место отклонение на $\pm 0,1^\circ 2\theta$.

43. Способ по любому из пп. 32-42, где полиморф 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, представляющий собой кристаллическую форму А, подвергают перекристаллизации из одного или нескольких подходящих органических растворителей.

44. Способ по п. 43, где полиморф 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, представляющий собой кристаллическую форму А, растворяют в одном или нескольких подходящих органических растворителях, независимо выбранных из группы, состоящей из спиртов, простых эфиров, толуола, кетонов, сложных эфиров, галогенированных алканов, нитрометана, N-метилпирролидинона, ацетонитрила, диметилацетамида и диметилформамида.

45. Способ по п. 44, где подходящий органический растворитель представляет собой изопропилацетат.

46. Способ по п. 45, где добавляют один или несколько антирастворителей и/или твердую кристаллическую затравку 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила.

47. Способ по п. 46, где один или несколько антирастворителей независимо выбраны из алканов и воды.

48. Способ по п. 47, где один или несколько антирастворителей независимо выбраны из группы, состоящей из воды, n-гептана, n-гексана, изооктана, пентана, циклогексана и циклопентана.

49. Твердая композиция, содержащая диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:9 до приблизительно 1:0,001.

50. Твердая композиция по п. 49, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:0,25 до приблизительно 1:0,001.

51. Твердая композиция по п. 50, где % весовое соотношение диэтиламинного сольвата 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила и 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила в композиции составляет от приблизительно 1:0,05 до приблизительно 1:0,001.

52. Твердая композиция по любому из пп. 49-51, где диэтиламинный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила является полиморфом, представляющим собой кристаллическую форму В, по любому из пп. 7-12.

53. Способ получения 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила, включающий:

(a5) обработку 3-фтор-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-тетрафтор-1,2a-дигидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила перфторбутансульфонилфторидом и $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ в присутствии органического основания в подходящем органическом растворителе и

(b5) очистку смеси из стадии (a5) с получением 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрила.

54. Способ по п. 53, где органическое основание на стадии (a5) представляет собой (*трет*-бутилимино)трис(пирролидино)фосфоран (ВТРР) или 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (ВТМГ).

55. Способ по п. 53 или п. 54, где один или несколько подходящих органических растворителей на стадии (a5) выбраны из простых эфиров, сложных эфиров, галогеналканов, кетонов, ацетатов, толуола и ксилола.

56. Способ по любому из пп. 53-55, где один или несколько подходящих органических растворителей на стадии (a5) выбраны из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, этилацетата, IPAс, МТВЕ, метиленхлорида и толуола.

57. Способ по любому из пп. 53-56, где реакцию на стадии (a5) осуществляют при температуре от приблизительно -20°C до приблизительно комнатной температуры.

58. Способ по любому из пп. 53-57, где молярное соотношение ВТРР или ВТМГ: $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ на стадии (a5) составляет от приблизительно 6:1 до приблизительно 1:1.

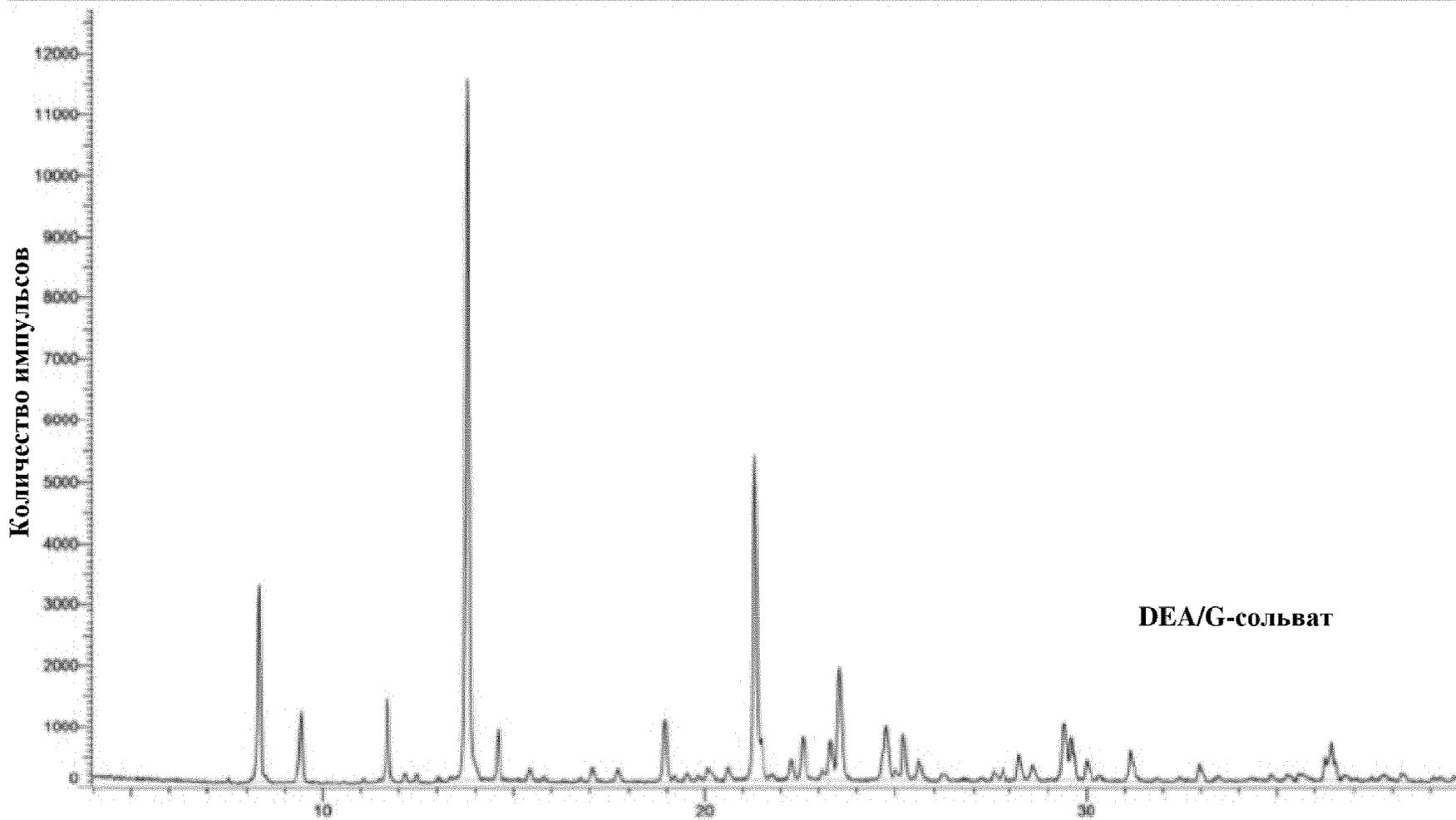
59. Способ по любому из пп. 53-58, где молярное соотношение PBSF: $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ на стадии (a5) составляет от приблизительно 8:1 до приблизительно 1,7:1.

60. Способ по любому из пп. 53-59, где 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-гидрокси-2,2a,3,4-тетрагидро-1H-циклопента[cd]инден-7-ил)окси)бензонитрил превращают в аминный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2a-

гидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1Н-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила по любому из пп. 1-6.

61. Способ по п. 60, где аминный сольват 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1Н-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрила превращают в 3-фтор-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-пентафтор-2а-гидрокси-2,2а,3,4-тетрагидро-1Н-циклопента[сd]инден-7-ил)окси)бензонитрил.

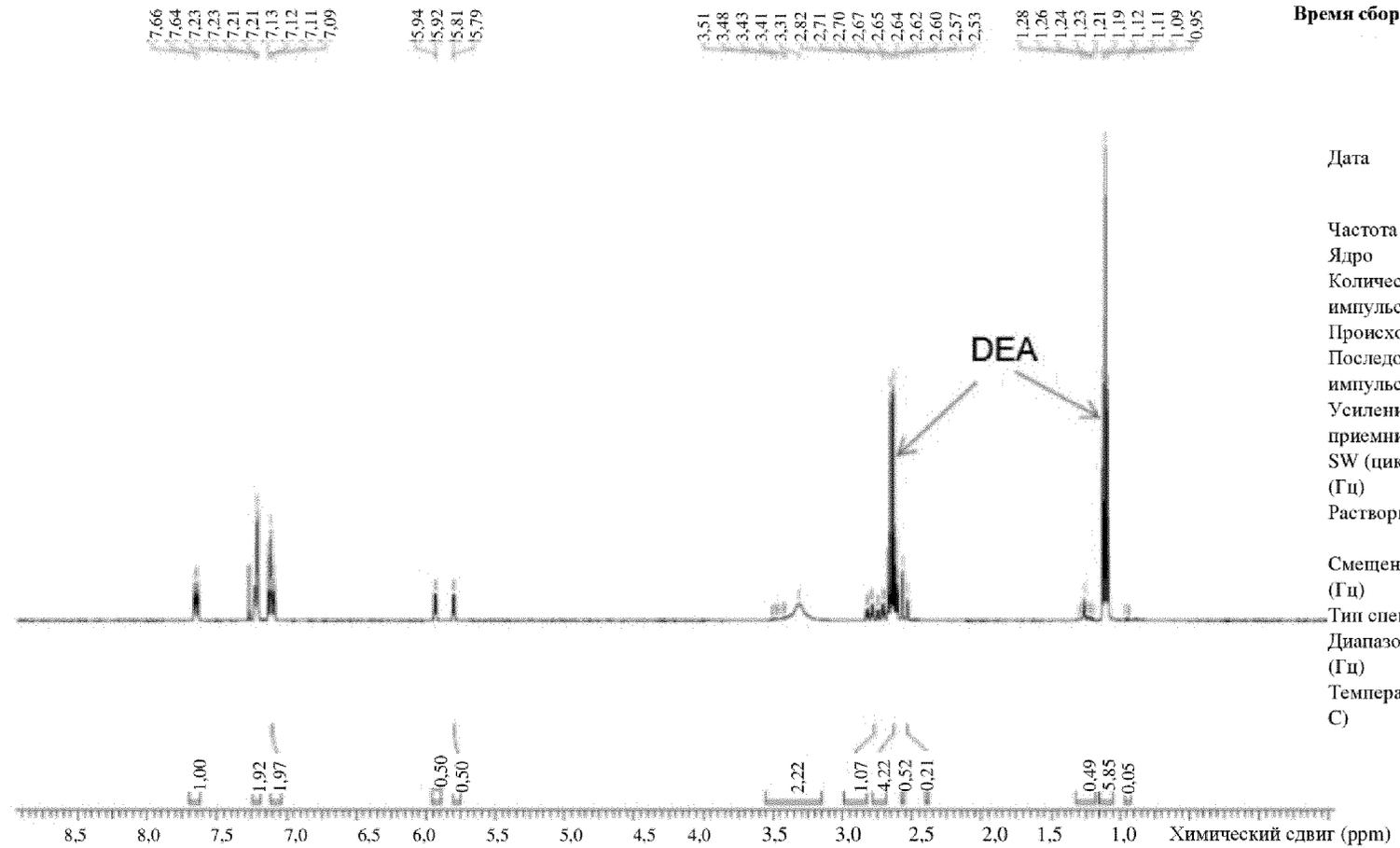
(Сопряженные углы два-тета/тета)



WL 2-тета (сопряженные углы два-тета/тета) равняется 1,54060

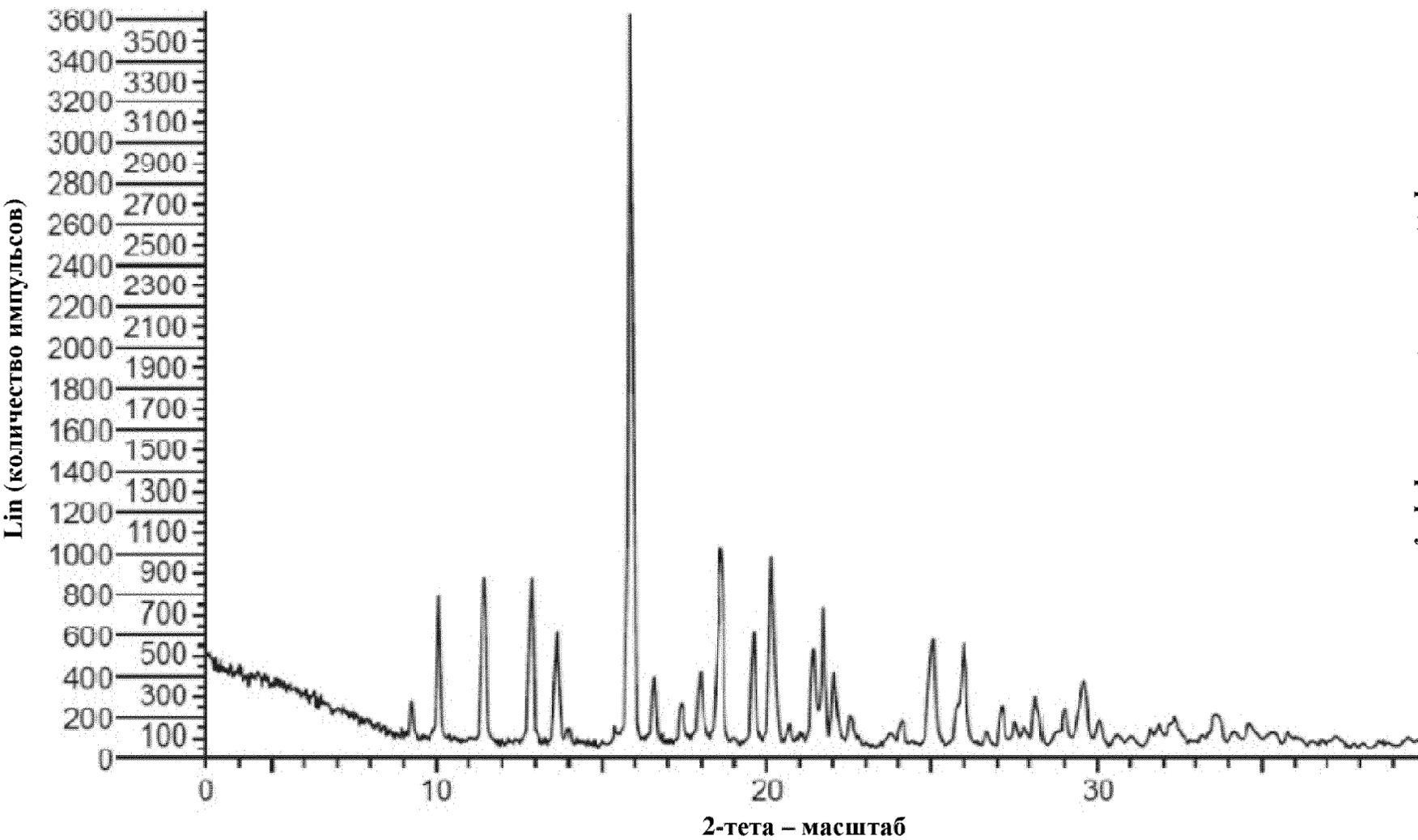
Фиг. 1. XRPD DEA-сольвата соединения 1

Фиг. 2. ЯМР ДЕА-солявата соединения 1



Время сбора данных (сек) 4,0894

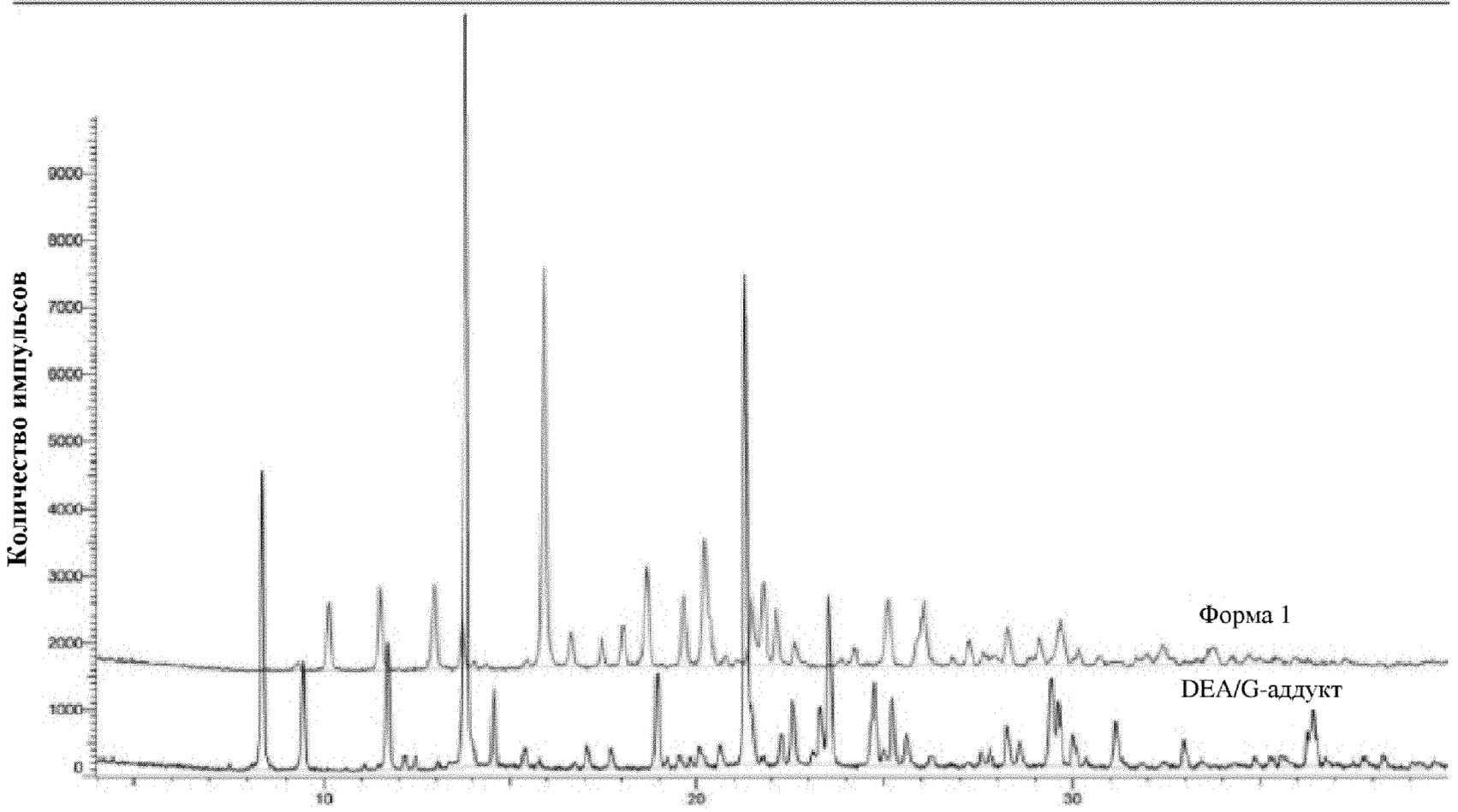
Дата	26 марта 2021 г. 13:39:16
Частота (МГц)	400,1300
Ядро	¹ H
Количество импульсных помех	8
Происхождение	спект.
Последовательность импульсов	zg30
Усиление приемника	111,91
SW (циклический) (Гц)	8012,82
Растворитель	ХЛОРОФОРМ-d
Смещение спектра (Гц)	2464,9209
Тип спектра	стандартный
Диапазон развертки (Гц)	8012,70
Температура (градус С)	25,151



Фиг. 3. XRPD полиморфа соединения 1,
представляющего собой форму А

Фиг. 4. XRPD полиморфа, представляющего собой форму А, и полиморфа, представляющего собой форму В, DEA-сольвата соединения 1

(Сопряженные углы два-тета/тета)



WL 2-тета (сопряженные углы два-тета/тета) равняется 1,54060