

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491819 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.18

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.19

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО
ИЗОИНДОЛИНА

(31) 202210060175.6

(32) 2022.01.19

(33) CN

(86) PCT/CN2023/073077

(87) WO 2023/138647 2023.07.27

(71) Заявитель:

ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД.; ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

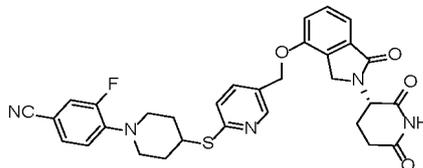
(72) Изобретатель:

Чжан Баолэй, Си Чжосюнь, Фэн
Цзюнь, Хэ Фэн, Ян Цзюньжань, Ду
Чжэньсин (CN)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллической форме серосодержащего производного изоиндолина. В частности, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения, представленного формулой (I), и способу ее получения.



A1

202491819

202491819

A1

P102176861EB

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО ИЗОИНДОЛИНА

[0001] Настоящая заявка испрашивает право приоритета заявки на патент Китая 202210060175.6, поданной 19 января 2022 г. Содержание вышеуказанной заявки на патент Китая включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к кристаллической форме серосодержащего производного изоиндолина и способу ее получения. В частности, в настоящем изобретении представлены кристаллическая форма соединения формулы I и способ ее получения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественную опухоль, к основным симптомам которой относятся гиперкальциемия, поражение почек, анемия и заболевание с поражением костной ткани. ММ является вторым по распространенности гематологическим злокачественным заболеванием после неходжкинской лимфомы. Современные способы лечения преимущественно включают медикаментозную терапию и трансплантацию аутологичных стволовых клеток.

[0004] В настоящее время в клинической практике широко применяются четыре основных класса лекарственных средств: иммуномодуляторы, такие как иммуномодуляторы, имеющие в названии часть «-алидомид», ингибиторы протеасом, гормоны и моноклональные антитела. К лекарственным средствам на стадии клинических исследований относятся диалелло, ADC, CAR-T и т. д. Эти лекарственные средства имеют разные механизмы действия, и зачастую они могут обеспечить достижение большей эффективности при применении в комбинации. В клинической

практике обычно применяется терапия с использованием двух, трех или даже четырех средств, обычно комбинированная терапия иммуномодулятором, ингибитором протеасом и гормоном, иногда с дополнительным антителом. Леналидомид является наиболее часто применяемым иммуномодулятором и используется в терапии первой линии, поддерживающей терапии после трансплантации стволовых клеток, а также терапии второй и третьей линии после рецидива. В 2018/2019 году объем продаж лекарственного средства достиг 9,7 миллиарда долларов. Кроме того, общий рынок препаратов для лечения ММ значителен и быстро растет из-за большей выживаемости пациентов и, соответственно, большей продолжительности лечения после постоянных улучшений и усовершенствований в диагностике и лечении ММ. Ожидается, что к 2022 г. рынок препаратов для лечения ММ достигнет 33 миллиардов долларов, при этом наибольшую долю по-прежнему будут составлять иммуномодуляторы, такие как леналидомид.

[0005] Механизм действия иммуномодуляторов (IMiD) при лечении ММ заключается главным образом в том, что лекарственные средства IMiD могут активировать активность лигазы E3 CRBN после связывания с белком цереблонеом (CRBN) для селективного связывания с факторами транскрипции Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3), что приводит таким образом к быстрому убиквитинированию и разрушению Ikaros и Aiolos. Снижение уровня экспрессии Ikaros/Aiolos приводит к снижению уровня экспрессии c-Myc, за которым следует снижение уровня экспрессии IRF4, что в конечном итоге приводит к подавлению роста и апоптозу клеток миеломы. Кроме того, IKZF3 также может подавлять транскрипцию цитокинов IL2 и TNF в T/NK-клетках. После разрушения IKZF3 данное подавление может быть купировано, а высвобождение этих цитокинов усиливается, таким образом достигается иммуномодулирующий эффект. Клинические испытания также продемонстрировали, что клиническая польза от лекарственных средств IMiD коррелирует с уровнем экспрессии CRBN. Было обнаружено, что ингибирующая активность леналидомида в отношении роста клеток терялась и развивалась устойчивость к лекарственному средству после нокдауна CRBN в чувствительных к леналидомиду клеточных линиях (OPM2 и KMS18), что указывает

на то, что уровень нокдауна CRBN коррелирует со степенью устойчивости к лекарственному средству. В эксперименте по пролиферации клеток после снижения уровня экспрессии CRBN в клетках (U266-CRBN60 и U266-CRBN75) ингибирующая активность как леналидомида, так и помалидомида в отношении роста клеток снижается.

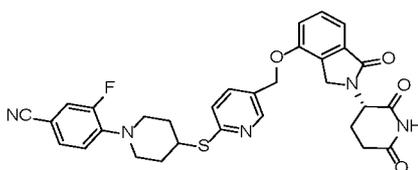
[0006] В настоящее время к лекарственным средствам IMiD, одобренным для продажи, относятся талидомид, леналидомид и помалидомид – все производства компании Celgene (теперь включена в состав компании BMS). В случае этих трех соединений силы связывания с CRBN последовательно увеличиваются, поэтому клинические дозы последовательно снижаются. Основным показанием для применения этих трех соединений является MM, существуют и другие показания в случае талидомида и леналидомида (особенно леналидомида), например, миелодиспластический синдром (MDS). Что касается побочных эффектов – леналидомид и помалидомид схожи по эффективности, при этом обладают значительным миелосупрессивным эффектом, вызванным токсичностью в отношении мишени; талидомид обладает и другими побочными эффектами, такими как седативный эффект, запор и неврологические побочные эффекты.

[0007] Адипимидный фрагмент всех IMiD связывается с гидрофобным карманом, определяемым тремя остатками триптофана в CRBN (называемым «карманом для связывания талидомида»). Напротив, фталимидное/изоиндолонное кольцо подвергается воздействию растворителя и изменяет молекулярную поверхность CRBN, тем самым модулируя распознавание субстрата. Различные IMiD приводят к значительной модификации поверхности молекул CRBN и различным предпочтениям в распознавании субстрата. Таким образом, модификации IMiD могут привести к разрушению других факторов транскрипции, вызывая нежелательные токсические и побочные эффекты. Данный механизм действия IMiD также известен как молекулярный клей, который ярко выражает эффект связывания этой небольшой молекулы с двумя белковыми субстратами.

[0008] Поскольку медиана выживаемости при множественной миеломе в настоящее время составляет более пяти лет, пролонгированное выживание приводит к высокой доле устойчивости к доступным в настоящее время лекарственным средствам, таким как леналидомид и помалидомид, у большинства пациентов, что в значительной степени снижает терапевтический эффект таких лекарственных средств. Следовательно, предполагается разработка более активных молекул лекарственных средств, чтобы преодолеть проблему устойчивости к лекарственным средствам, с одновременным сведением к минимуму токсических и побочных эффектов таких соединений.

[0009] Раскрытые заявки на патенты в отношении регуляторов цереблona включают WO2008115516A2, WO2011100380A1, WO2019226770A1, WO2019014100A1, WO2020064002A1 и т. д.

[0010] В заявке на патент заявителя WO2022017365 раскрыто соединение формулы I с химическим названием (S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)тио)пиперидин-1-ил)-3-фторбензонитрил. Данное соединение проявляет относительно надлежащую модулирующую активность в отношении цереблona.



Формула I

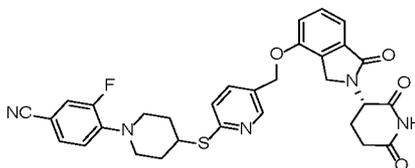
[0011] Как правило, кристаллические формы активных ингредиентов лекарственного средства и его соли не только влияют на физическую и химическую стабильность самого лекарственного средства, но также влияют на сложность последующего получения лекарственного средства и затраты на производство. Различные условия кристаллизации и хранения могут привести к изменению кристаллических форм соединения и его солей, что иногда приводит к образованию других форм кристаллических форм. Следовательно, при всестороннем рассмотрении с точки зрения

стабильности, простоты процесса получения лекарственного средства, затрат на производство и т. д. необходимо выполнить углубленное исследование кристаллических форм соединения формулы (I).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма соединения формулы (I) и способ ее получения, где соединение формулы I имеет химическое название

(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)тио)пиперидин-1-ил)-3-фторбензонитрил,



формула I.

[0013] В настоящем изобретении представлена аморфная форма соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, не содержащей явных характеристических пиков при угле дифракции 2θ в диапазоне от 2 до 48° .

[0014] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения аморфной формы соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с метиловым эфиром пропиленгликоля, *n*-гептаном или петролейным эфиром; б) суспендирование для кристаллизации.

[0015] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200

раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения аморфной формы соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания или высушивания.

[0016] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма А соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,765, 8,061, 9,925, 16,632, 17,900, 19,469 и 21,115. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,765, 7,465, 8,061, 9,925, 12,890, 15,085, 16,632, 17,900, 19,469 и 21,115. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,765, 7,465, 8,061, 9,925, 11,674, 12,890, 14,270, 15,085, 16,632, 17,900, 18,715, 19,469 и 21,115. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 2.

[0017] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с тетрагидрофураном и растворение до прозрачности; б) добавление *n*-гептана для кристаллизации;

[0018] или способ 2: а) смешивание соединения формулы (I) с дихлорметаном и растворение до прозрачности; б) добавление этилацетата для кристаллизации;

[0019] или способ 3: а) смешивание соединения формулы (I) с водой, изопропилацетатом, ацетоном, смесью этилацетат/этанол или смесью этилацетат/*n*-гептан; б) суспендирование для кристаллизации.

[0020] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может

превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы А соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадию фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0021] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма В соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 4,977, 6,788, 10,047, 14,143, 15,684, 18,547 и 20,840. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 4,977, 6,788, 10,047, 14,143, 15,684, 18,547, 20,840, 24,096 и 25,505. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 3.

[0022] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы В соединения формулы (I), включающий а) смешивание соединения формулы (I) с этилацетатом или смесью ацетонитрил/метанол; б) суспендирование для кристаллизации и высушивание при 30°C.

[0023] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы В соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадию фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0024] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма С соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой,

представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,653, 7,974, 9,989, 16,143, 17,860, 18,992 и 20,972. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,653, 7,974, 9,989, 11,505, 12,798, 14,265, 16,143, 17,860, 18,992 и 20,972. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 3,533, 5,653, 7,974, 8,790, 9,989, 11,505, 12,798, 14,265, 15,277, 16,143, 17,860, 18,992 и 20,972. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 4.

[0025] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы С соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: а) смешивание соединения формулы I с этанолом, изопропанолом, метил-*трет*-бутиловым эфиром, метилизобутилкетонем, смесью вода/этанол, смесью вода/изопропанол, смесью вода/метанол (1:1), циклогексаном или изопропиловым эфиром; б) суспендирование для кристаллизации;

[0026] или способ 2: а) смешивание соединения формулы (I) с дихлорметаном, смесью вода/ацетон или смесью тетрагидрофуран/этанол и растворение до прозрачности; б) выпаривание для кристаллизации.

[0027] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы С соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадию фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0028] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма D соединения

формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 6,831, 9,845, 13,453, 18,225, 20,117, 20,891 и 23,006. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 6,831, 9,845, 10,927, 13,453, 16,096, 18,225, 20,117, 20,891, 23,006 и 26,132. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 5.

[0029] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы D соединения формулы (I), предусматривающий:

[0030] способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с ацетонитрилом; б) суспендирование для кристаллизации.

[0031] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы D соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0032] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма E соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,864, 7,573, 8,087, 10,003, 16,444, 19,349 и 20,553. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,864, 7,573, 8,087, 10,003, 12,471, 15,165, 16,444, 17,432, 19,349 и 20,553. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма

Е соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,864, 7,573, 8,087, 10,003, 11,701, 12,471, 15,165, 16,444, 17,432, 19,349, 20,553, 21,067 и 21,709. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Е соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 6.

[0033] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы Е соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: а) смешивание соединения формулы I с 2-бутаноном или смесью 10% вода/метанол; б) суспендирование для кристаллизации;

[0034] или способ 2: а) смешивание соединения формулы I с DCM и растворение до прозрачности; б) добавление *n*-гептана для кристаллизации.

[0035] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы Е соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0036] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма F соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,062, 7,820, 10,077, 14,231, 16,672, 18,586 и 20,435. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,062, 7,820, 10,077, 14,231, 15,192, 16,672, 18,586, 20,435, 21,868 и 25,442. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,062, 7,820, 10,077, 14,231, 15,192, 16,672, 18,586, 20,435, 21,868, 24,193, 25,442, 26,303 и

28,629. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 7.

[0037] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы F соединения формулы (I), предусматривающий:

[0038] способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с растворителем II, где растворитель II выбран из *n*-ксилола, метанола, 2-метилтетрагидрофурана, *o*-ксилола или толуола; б) суспендирование для кристаллизации;

[0039] или способ 2: а) смешивание соединения формулы (I) с дихлорметаном или тетрагидрофураном и растворение до прозрачности; б) добавление изопропилацетата, метил-*трет*-бутилового эфира или метилизобутилкетона для кристаллизации;

[0040] или способ 3: а) смешивание соединения формулы (I) с 1,4-диоксаном и растворение до прозрачности; б) выпаривание для кристаллизации.

[0041] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы F соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0042] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма G соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,999, 7,972, 9,951, 11,388, 17,812, 20,975 и 25,819. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма G соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,999, 7,396, 7,972, 8,637, 9,951, 11,388, 15,291, 17,812,

20,975 и 25,819. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма G соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,999, 7,396, 7,972, 8,637, 9,951, 11,388, 12,763, 15,291, 17,812, 20,975, 23,408, 25,819 и 27,400. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма G соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 8.

[0043] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы G соединения формулы (I), предусматривающий:

[0044] способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с хлороформом и растворение до прозрачности; б) выпаривание для кристаллизации;

[0045] или способ 2: а) смешивание соединения формулы (I) с 1,2-дихлорэтаном; б) суспендирование для кристаллизации.

[0046] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы G соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0047] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма H соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,758, 7,533, 9,901, 14,267, 16,420, 18,103 и 26,356. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма H соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,758, 7,533, 9,901, 14,267, 16,420, 18,103, 18,917, 20,489, 24,049 и 26,356. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма

Н соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,758, 7,533, 9,901, 14,267, 16,420, 18,103, 18,917, 20,489, 24,049 и 26,356. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Н соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 9.

[0048] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы Н соединения формулы (I), предусматривающий:

[0049] способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с *n*-октаном или *n*-гексаном; б) суспендирование для кристаллизации.

[0050] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы Н соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0051] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма I соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,294, 6,826, 7,564, 10,739, 13,699, 16,812 и 20,709. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 10.

[0052] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы I соединения формулы (I), предусматривающий:

способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с тетрагидрофураном и

растворение до прозрачности; b) выпаривание для кристаллизации;

[0053] или способ 2: a) смешивание соединения формулы (I) с тетрагидрофураном и растворение до прозрачности; b) добавление воды для кристаллизации.

[0054] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы I соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0055] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма J соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,041, 10,068, 16,424, 20,544, 21,190, 24,077 и 25,433. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма J соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,041, 8,212, 10,068, 14,101, 15,167, 16,424, 20,544, 21,190, 24,077 и 25,433. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма J соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,041, 8,212, 10,068, 14,101, 15,167, 16,424, 20,544, 21,190, 22,036, 22,679, 24,077, 25,433 и 26,454. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма J соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 11.

[0056] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы J соединения формулы (I), включающий: a) смешивание соединения формулы (I) с диметилсульфоксидом и растворение до прозрачности; b) добавление воды, изопропилацетата или метил-*трет*-бутилового эфира для кристаллизации.

[0057] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы J соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0058] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма K соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,156, 7,699, 10,339, 14,334, 16,203, 18,327 и 23,418. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма K соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,156, 7,699, 10,339, 14,334, 16,203, 18,327, 23,418, 25,348, 25,919 и 26,446. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма K соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 12.

[0059] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы K соединения формулы (I), включающий: а) смешивание соединения формулы (I) с *N*-метилпирролидоном и растворение до прозрачности; б) выпаривание для кристаллизации.

[0060] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы

К соединения формулы (I) дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0061] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма L соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 4,932, 5,360, 9,831, 14,844, 18,244, 20,104 и 24,914. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма L соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 4,932, 5,360, 9,831, 10,753, 14,844, 16,369, 18,244, 20,104, 23,129 и 24,914. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма L соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 13.

[0062] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы L соединения формулы (I), включающий: а) смешивание соединения формулы (I) с *N,N*-диметилацетамидом и растворение до прозрачности; б) выпаривание для кристаллизации.

[0063] В некоторых вариантах осуществления объем (мл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы L соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0064] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма M соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 14,959, 16,322, 18,410, 20,748, 22,067, 23,670 и 26,863. В некоторых вариантах

осуществления кристаллическая форма М соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 14,959, 16,322, 18,410, 20,748, 22,067, 23,670, 24,839, 25,873, 26,863 и 27,811. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма М соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 14,959, 16,322, 18,410, 20,748, 22,067, 23,670, 24,322, 24,839, 25,873, 26,863 и 27,811. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма М соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 14.

[0065] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы М соединения формулы (I), включающий: а) нагревание кристаллической формы А, кристаллической формы В, кристаллической формы С, кристаллической формы Е, кристаллической формы Н или кристаллической формы I соединения формулы (I) до 225°C.

[0066] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы М соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0067] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма N соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,028, 9,942, 10,900, 15,428, 18,410, 20,274 и 25,252. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма N соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,028, 7,671, 9,942, 10,900, 15,428, 16,560, 18,410, 20,274, 24,036 и 25,252. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма

N соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,028, 7,671, 9,942, 10,900, 12,677, 15,428, 16,560, 18,410, 20,274, 24,036, 25,252 и 26,385. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма N соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 15.

[0068] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы N соединения формулы (I), включающий: а) смешивание соединения формулы (I) со смесью этилацетат/тетрагидрофуран (1:1), нагревание и растворение до прозрачности; б) охлаждение для кристаллизации.

[0069] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы N соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0070] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма O соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 11,796, 17,423, 18,081, 19,136, 21,707, 22,165 и 25,719. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма O соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 7,843, 11,796, 17,423, 18,081, 19,136, 21,707, 22,165, 24,412, 25,719 и 28,521. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма O соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 7,843, 11,796, 15,455, 17,423, 18,081, 19,136, 21,055, 21,707, 22,165, 24,412, 25,719, 27,538 и 28,521. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма O соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой,

представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 16.

[0071] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы О соединения формулы (I), включающий: а) смешивание соединения формулы I с ацетонитрилом и бензолсульфоновой кислотой и нагревание; б) охлаждение для кристаллизации.

[0072] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы О соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0073] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма Р соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,359, 7,491, 10,786, 14,249, 16,527, 17,729 и 20,798. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Р соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,359, 7,491, 9,905, 10,786, 13,192, 14,249, 16,527, 17,729, 18,862 и 20,798. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Р соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,359, 7,491, 9,905, 10,786, 13,192, 14,249, 16,527, 17,729, 18,862, 20,798, 23,799 и 26,555. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Р соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 17.

[0074] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы Р соединения формулы (I), включающий: а) смешивание кристаллической формы С соединения формулы (I) с 1,4-диоксаном; б)

суспендирование для кристаллизации.

[0075] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы Р соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0076] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма Q соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,038, 10,152, 15,850, 16,574, 18,892, 20,760 и 21,835. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Q соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,038, 10,152, 11,175, 15,850, 16,574, 18,892, 20,760, 21,835, 23,905 и 25,784. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Q соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,038, 7,682, 10,152, 11,175, 14,218, 15,850, 16,574, 18,892, 20,760, 21,835, 23,905, 25,784 и 26,418. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Q соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 18.

[0077] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы Q соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с этилацетатом; б) суспендирование для кристаллизации и высушивание твердого вещества при 70°C или 130°C.

[0078] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может

превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы Q соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0079] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма U соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 14,155, 15,745, 17,314, 17,997, 18,838, 20,512 и 21,415. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма U соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 14,155, 15,745, 16,564, 17,314, 17,997, 18,838, 20,512, 21,415, 23,557 и 26,313. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма U соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 7,657, 14,155, 15,745, 16,564, 17,314, 17,997, 18,838, 20,512, 21,415, 23,557, 25,711, 26,313 и 28,029. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма U соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 19.

[0080] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы U соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: а) смешивание кристаллической формы Q соединения формулы (I) с водой; б) суспендирование для кристаллизации;

[0081] или способ 2: а) смешивание соединения формулы I с DMSO, нагревание и растворение до прозрачности; б) добавление воды для кристаллизации.

[0082] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200

раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы U соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0083] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма X соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 6,864, 9,873, 10,963, 13,801, 16,089, 18,006 и 20,929. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма X соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 6,864, 9,873, 10,963, 13,801, 16,089, 18,006, 20,929 и 26,203. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма X соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 20.

[0084] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы X соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: а) смешивание кристаллической формы D соединения формулы (I) с изопропиловым эфиром или *n*-гептаном; б) суспендирование для кристаллизации.

[0085] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы X соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0086] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма Y соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,676, 7,666, 14,260, 16,562, 18,020, 21,802 и 26,425. В некоторых вариантах

осуществления кристаллическая форма Y соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,676, 7,666, 9,985, 12,634, 14,260, 16,562, 18,020, 21,802, 26,425 и 26,974. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Y соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,676, 7,666, 9,985, 12,634, 14,260, 16,562, 18,020, 21,802, 24,051, 25,846, 26,425 и 26,974. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма Y соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 21.

[0087] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы Y соединения формулы (I), включающий: а) смешивание кристаллической формы Q соединения формулы (I) с изопропиловым эфиром или *n*-гептаном; б) суспендирование для кристаллизации.

[0088] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы Y соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0089] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма V соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,649, 6,154, 6,720, 11,651, 18,757, 19,813 и 23,948. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма V соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,649, 6,154, 6,720, 9,778, 11,651, 17,570, 18,757, 19,813, 23,948 и 26,995. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма V соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,649,

6,154, 6,720, 9,778, 11,651, 13,576, 17,570, 18,757, 19,813, 21,905, 23,948, 25,825 и 26,995.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма V соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 22.

[0090] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы V соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: а) смешивание соединения формулы (I) с *N,N*-диметилформамидом и растворение до прозрачности; б) добавление ацетона или ацетонитрила для кристаллизации;

[0091] или способ 2: а) смешивание соединения формулы (I) с *N,N*-диметилформамидом; б) охлаждение для кристаллизации или перемешивание для кристаллизации.

[0092] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы V соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0093] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма R соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,534, 7,611, 10,033, 15,782, 17,101, 19,017 и 20,567. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма R соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,534, 7,611, 10,033, 11,857, 12,737, 15,782, 17,101, 19,017, 20,567 и 23,692. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма R соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 5,534, 7,611, 10,033, 11,148, 11,857, 12,737, 14,179, 15,782, 17,101, 19,017, 20,567, 21,871 и

23,692. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма R соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 23.

[0094] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы R соединения формулы (I), включающий: а) смешивание соединения формулы (I) с тетрагидрофураном и растворение; б) концентрирование для кристаллизации.

[0095] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы R соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0096] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма S соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 6,576, 9,082, 10,921, 13,592, 19,965, 21,403 и 24,207. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма S соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 6,576, 9,082, 10,921, 13,592, 16,805, 19,965, 21,403, 24,207, 25,662 и 27,457. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма S соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 6,576, 7,890, 9,082, 10,921, 13,592, 15,043, 16,805, 19,965, 21,403, 24,207, 25,662, 26,537 и 27,457. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма S соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 24.

В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения

кристаллической формы S соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: a) смешивание соединения формулы (I) с DMF, нагревание до растворения и охлаждение до выпадения осадка; b) фильтрование, смешивание осадка на фильтре с ацетонитрилом и суспендирование; c) фильтрование, смешивание осадка на фильтре с водой и суспендирование; d) фильтрование, высушивание, затем суспендирование с ацетонитрилом для кристаллизации и высушивание.

[0097] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы S соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0098] В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма T соединения формулы (I), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 6,915, 9,177, 9,984, 11,012, 13,595, 16,156 и 20,138. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма T соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 6,915, 9,177, 9,984, 11,012, 13,595, 15,174, 16,156, 20,138, 24,261 и 26,391. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма T соединения формулы (I) характеризуется характеристическими пиками при 6,915, 9,177, 9,984, 11,012, 13,595, 15,174, 16,156, 18,509, 20,138, 22,954, 24,261, 26,391 и 27,514. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма T соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 25.

[0099] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения кристаллической формы T соединения формулы (I), предусматривающий способ 1: a)

смешивание соединения формулы (I) с DMF, нагревание до растворения и охлаждение для кристаллизации; b) фильтрование, смешивание осадка на фильтре с водой и перемешивание; c) фильтрование, снова смешивание осадка на фильтре с водой и перемешивание; d) фильтрование, высушивание, затем смешивание с ацетонитрилом, перемешивание для кристаллизации и высушивание.

[0100] В некоторых вариантах осуществления объем (мкл) растворителя, используемого в настоящем изобретении, может в 1-200 раз превышать массу (мг) соединения формулы (I); в неограничивающих вариантах осуществления может превышать в 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 раз. В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы Т соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению дополнительно включает стадии фильтрования, промывания, высушивания и т. д.

[0101] В настоящем изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция, полученная из вышеуказанных кристаллических форм соединения формулы (I).

[0102] В настоящем изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция, содержащая вышеуказанную кристаллическую форму и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

[0103] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ получения фармацевтической композиции, при этом способ включает стадию смешивания вышеуказанной кристаллической формы с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

[0104] В настоящем изобретении дополнительно представлено применение вышеуказанной кристаллической формы, вышеуказанной композиции или композиции, полученной посредством вышеуказанного способа, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболевания,

связанного с белком CRBN.

[0105] В настоящем изобретении дополнительно представлено применение вышеуказанной кристаллической формы, вышеуказанной композиции или композиции, полученной посредством вышеуказанного способа в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения и/или предупреждения рака, состояния, связанного с ангиогенезом, боли, дегенерации желтого пятна или родственного синдрома, заболевания кожи, заболевания легких, заболевания, связанного с асбестом, паразитарного заболевания, заболевания, которое представляет собой иммунодефицит, заболевания ЦНС, повреждения ЦНС, атеросклероза или родственного состояния, нарушения сна или родственного состояния, инфекционного заболевания, гемоглобинопатии или родственного состояния или состояния, связанного с TNF α ; предпочтительно применение в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения рака или повреждения ЦНС.

[0106] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, миеломы, лимфомы, меланомы, рака кожи, рака печени, рака почки, рака легкого, рака носоглотки, рака желудка, рака пищевода, колоректального рака, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, хорионической эпителиомы, рака поджелудочной железы, истинной полицитемии, опухоли у детей, рака шейки матки, рака яичника, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака уротелия, опухоли мочеточника, рака предстательной железы, семиномы, опухоли яичка, опухоли головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака эндометрия, рака щитовидной железы, саркомы, остеомы, нейробластомы, нейроэндокринного рака, опухоли головного мозга, рака ЦНС, астроцитомы и глиомы; при этом предпочтительно рак печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному; колоректальный рак представляет собой рак толстой кишки или рак прямой кишки; саркома представляет собой остеосаркому или саркому мягких тканей; и глиома представляет собой глиобластому.

[0107] В некоторых вариантах осуществления миелома представляет собой

множественную миелому (ММ) и миелодиспластический синдром (MDS); предпочтительно множественная миелома является рецидивирующей, трудно поддающейся или устойчивой к лечению.

[0108] В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является трудно поддающейся или устойчивой к лечению леналидомидом или помалидомидом.

[0109] « 2θ » или «угол 2θ » в настоящем изобретении относится к углу дифракции, где θ представляет собой угол Брэгга, при этом единицей измерения является $^\circ$ или градусы. Диапазон погрешности 2θ для каждого характеристического пика составляет $\pm 0,20$ (включая округление чисел с более чем одним десятичным знаком) и может составлять -0,20, -0,19, -0,18, -0,17, -0,16, -0,15, -0,14, -0,13, -0,12, -0,11, -0,10, -0,09, -0,08, -0,07, -0,06, -0,05, -0,04, -0,03, -0,02, -0,01, 0,00, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19 и 0,20.

[0110] Согласно «Руководству 9103 по гигроскопичности фармацевтических препаратов» в Части IV Китайской фармакопеи издания 2015 г. описания гигроскопичных характеристик и определения гигроскопичного прироста веса являются следующими:

[0111] растворяющийся за счет поглощения влаги: поглощает достаточно влаги с образованием жидкости;

[0112] высокогигроскопичный: гигроскопичный прирост веса составляет не менее 15%;

[0113] гигроскопичный: гигроскопичный прирост веса составляет менее 15%, но не менее 2%;

[0114] слегка гигроскопичный: гигроскопичный прирост веса составляет менее 2%, но не менее 0,2%;

[0115] негигроскопичный или практически негигроскопичный: гигроскопичный прирост веса составляет менее 0,2%.

[0116] Термин «дифференциальная сканирующая калориметрия или DSC», описанный в настоящем изобретении, относится к измерению разницы температур и разницы теплового потока между образцом и эталоном в процессе нагревания или при постоянной температуре образца для характеристики всех физических и химических изменений, связанных с температурными эффектами, и для получения информации касательно фазового перехода образца.

[0117] Температура высушивания, описанная в настоящем изобретении, как правило, находится в диапазоне от 25°C до 150°C, предпочтительно от 40°C до 80°C. Высушивание можно выполнять при атмосферном давлении или при пониженном давлении.

[0118] «Фармацевтическая композиция» относится к смеси, содержащей одно или более чем одно соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и другие химические компоненты, а также другие компоненты, например, фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция предназначена для содействия введению в организм, что облегчает абсорбцию активного ингредиента, проявляя тем самым биологическую активность.

[0119] Кристаллические формы в настоящем изобретении включают без ограничения сольваты соединения формулы (I). Растворители включают без ограничения воду, метанол, этанол, изопропанол, ацетон, этилацетат, ацетонитрил, изопропилацетат, метил-*трет*-бутиловый эфир, 2-бутанон, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидон, метилизобутилкетон, дихлорметан, *n*-гептан, 1,4-диоксан, нитрометан, метиловый эфир пропиленгликоля, хлороформ, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *n*-ксилол, циклогексан, дихлорэтан, *n*-гексан, петролейный эфир, *n*-октан, *o*-ксилол, толуол и изопропиловый эфир.

[0120] Термин «сольват», описанный в настоящем изобретении, включает без ограничения комплекс, образованный посредством объединения соединения формулы (I) с растворителем.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0121] Фигура 1 представляет собой дифрактограмму XRPD аморфной формы соединения формулы (I).

[0122] Фигура 2 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы А соединения формулы (I).

[0123] Фигура 3 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы В соединения формулы (I).

[0124] Фигура 4 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы С соединения формулы (I).

[0125] Фигура 5 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы D соединения формулы (I).

[0126] Фигура 6 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы Е соединения формулы (I).

[0127] Фигура 7 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы F соединения формулы (I).

[0128] Фигура 8 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы G соединения формулы (I).

[0129] Фигура 9 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы H соединения формулы (I).

[0130] Фигура 10 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы I соединения формулы (I).

[0131] Фигура 11 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы J соединения формулы (I).

[0132] Фигура 12 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы К соединения формулы (I).

[0133] Фигура 13 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы L соединения формулы (I).

[0134] Фигура 14 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы M соединения формулы (I).

[0135] Фигура 15 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы N соединения формулы (I).

[0136] Фигура 16 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы O соединения формулы (I).

[0137] Фигура 17 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы P соединения формулы (I).

[0138] Фигура 18 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы Q соединения формулы (I).

[0139] Фигура 19 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы U соединения формулы (I).

[0140] Фигура 20 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы X соединения формулы (I).

[0141] Фигура 21 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы Y соединения формулы (I).

[0142] Фигура 22 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы V соединения формулы (I).

[0143] Фигура 23 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы R соединения формулы (I).

[0144] Фигура 24 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы S соединения формулы (I).

[0145] Фигура 25 представляет собой дифрактограмму XRPD кристаллической формы T соединения формулы (I).

[0146] Фигура 26: данные об эффективности соединения из примера 1 и контрольного примера CC-92480 в отношении ксенотрансплантата опухоли NCI-H929 у мышей CB-17 с SCID *in vivo*.

[0147] Фигура 27: эффекты соединения из примера 1 и контрольного примера CC-92480 в отношении массы тела мышей CB-17 с SCID.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0148] Настоящее изобретение будет более подробно объяснено ниже со ссылкой на примеры или экспериментальные примеры. Примеры или экспериментальные примеры в настоящем изобретении используются только для иллюстрации технических решений настоящего изобретения, а не для ограничения сущности и объема настоящего изобретения.

[0149] Экспериментальные методы без указания конкретных условий в примерах настоящего изобретения, как правило, соответствуют традиционным условиям или условиям, рекомендуемым производителями сырьевых материалов или коммерческих продуктов. Реактивы без указания конкретного источника представляют собой традиционные реактивы, доступные в продаже.

[0150] Структуру соединения определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (MS). Сдвиг ЯМР (δ) приведен в единицах, составляющих 10^{-6} (ppm). Спектры ЯМР определяли с применением прибора для измерения ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400 с использованием дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO- d_6), дейтерированного

хлороформа (CDCl_3) и дейтерированного метанола (CD_3OD) в качестве растворителей для определения и тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

[0151] Масс-спектры определяли с применением системы Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (изготовитель: Agilent; модель MS: 6110/6120 Quadrupole MS), Waters ACQuity UPLC-QD/SQD (изготовитель: Waters, модель MS: Waters ACQuity Qda Detector/Waters SQ Detector) и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (производитель: THERMO, модель MS: THERMO Q Exactive).

[0152] Анализ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с применением высокоэффективных жидкостных хроматографов Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD и Waters HPLC e2695-2489.

[0153] Анализ посредством хиральной HPLC проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 DAD.

[0154] Препаративную HPLC проводили с применением препаративных хроматографов Waters 2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson-281.

[0155] Хиральную препаративную хроматографию проводили на препаративном хроматографе Shimadzu LC-20AP.

[0156] В качестве прибора для быстрой подготовки CombiFlash использовали Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO).

[0157] Пластины с силикагелем Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 с техническими характеристиками от 0,15 мм до 0,2 мм применяли для анализа посредством тонкослойной хроматографии (TLC), а от 0,4 мм до 0,5 мм для разделения и очистки с помощью TLC.

[0158] Силикагель Yantai Huanghai 200-300 меш, как правило применяли в качестве носителя в колоночной хроматографии на силикагеле.

[0159] Средние значения ингибирования киназы и значения IC_{50} определяли с применением считывающего устройства для микропланшетов NovoStar (BMG, Германия).

[0160] Известные исходные материалы, описанные в данном документе, могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

[0161] В примерах все реакции могут быть проведены в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

[0162] Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционная колба присоединена к баллону, содержащему приблизительно 1 л аргона или азота.

[0163] Атмосфера водорода означает, что реакционная колба присоединена к баллону, содержащему приблизительно 1 л водорода.

[0164] Для реакций гидрогенизации под давлением применяли гидрогенизатор Parr 3916EKX, гидрогенизатор Qinglan QL-500 или гидрогенизатор HC2-SS.

[0165] Реакции гидрогенизации обычно предусматривали 3 цикла вакуумизации и продувания с помощью водорода.

[0166] Для реакций под воздействием микроволнового излучения применяли реактор для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения CEM Discover-S 908860.

[0167] В примерах раствор означает водный раствор, если не указано иное.

[0168] В примерах температура проведения реакции представляла собой комнатную температуру, т. е. от 20°C до 30°C, если не указано иное.

[0169] Контроль хода реакции в примерах проводили с помощью тонкослойной хроматографии (TLC). Проявляющий растворитель для реакций, система элюентов для очистки посредством колоночной хроматографии и система проявляющих растворителей для тонкослойной хроматографии включали следующее: А: система *n*-гексан/этилацетат, и В: система дихлорметан/метанол. Объемное соотношение растворителей регулировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества основных или кислотных реактивов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

[0170] Условия проведения испытаний для приборов, используемых в экспериментах в настоящем изобретении, являются следующими.

[0171] 1. Дифференциальный сканирующий калориметр (DSC)

[0172] Модель прибора: система Mettler Toledo DSC 3+ STARe

[0173] Продувочный газ: азот; скорость потока азота: 50 мл/мин

[0174] Скорость нагревания: 10,0°C/мин

[0175] Диапазон температур: 25-350°C

[0176] 2. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

[0177] Модель прибора: порошковый рентгеновский дифрактометр BRUKER D8 Discover

[0178] Излучение: монохромное Cu-K α -излучение ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$)

[0179] Метод сканирования: $\theta/2\theta$, диапазон сканирования (диапазон 2θ): 3-50°

[0180] Напряжение: 40 кВ, сила тока: 40 мА

[0181] 3. Термогравиметрический анализ (TGA)

[0182] Модель прибора: Mettler Toledo TGA2

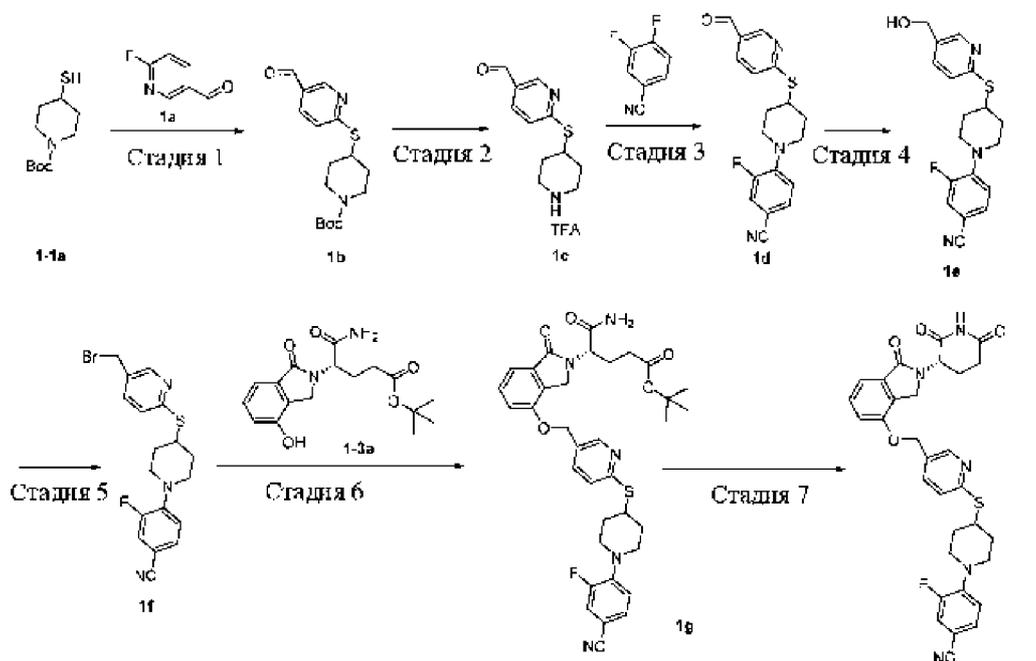
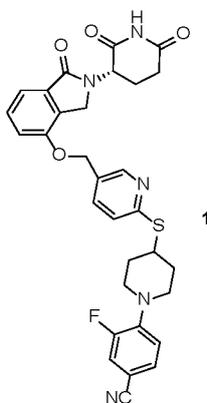
[0183] Продувочный газ: азот; скорость потока азота: 50 мл/мин

[0184] Скорость нагревания: 10,0°C/мин

[0185] Диапазон температур: 25-350°C

[0186] **Пример 1. Получение соединения формулы (I)**

[0187] (S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоиндолин-4-ил)окси)мети
л)пиридин-2-ил)тио)пиперидин-1-ил)-3-фторбензонитрил (**соединение 1**)



[0188] Стадия 1

[0189] *tert*-Бутил-4-((5-формилпиридин-2-ил)тио)пиперидин-1-карбоксилат **1b**

[0190] Соединение **1-1a** (700 мг, 3,22 ммоль), 6-фторпиридин-3-карбоксальдегид **1a** (443 мг, 3,54 ммоль) и карбонат калия (1,11 г, 8,05 ммоль) добавляли к *N,N*-диметилформамиду (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **1b** (1,0 г, выход: 96%).

[0191] MS масса/заряд (ESI): 267,1 [M-55].

[0192] Стадия 2

[0193] 6-(Пиперидин-4-илтио)никотинальдегида трифторацетат **1c**

[0194] Соединение **1b** (950 мг, 2,95 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и к полученному медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) в условиях ледяной бани. Обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения **1c** и неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

[0195] MS масса/заряд (ESI): 223,1 [M+1].

[0196] Стадия 3

[0197] 3-Фтор-4-(4-((5-формилпиридин-2-ил)тио)пиперидин-1-ил)бензонитрил **1d**

[0198] Соединение **1c** (760 мг, 2,94 ммоль), 3,4-дифторбензонитрил (817 мг, 5,87 ммоль) и карбонат калия (1,22 г, 8,81 ммоль) добавляли к *N,N*-диметилформамиду (15 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и экстрагировали

этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **1d** (850 мг, выход: 84%).

[0199] MS масса/заряд (ESI): 342,1 [M+1].

[0200] Стадия 4

[0201] 3-Фтор-4-(4-((5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)тио)пиперидин-1-ил)бензонитрил
1e

[0202] Соединение **1d** (600 мг, 1,76 ммоль) добавляли в метанол (10 мл) в условиях ледяной бани с последующим медленным добавлением боргидрида натрия (133 мг, 3,51 ммоль) и реакционную смесь вводили в реакцию в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **1e** (580 мг, выход: 96%).

[0203] MS масса/заряд (ESI): 344,1 [M+1].

[0204] Стадия 5

[0205] 4-(4-((5-(Бромметил)пиридин-2-ил)тио)пиперидин-1-ил)-3-фторбензонитрил **1f**

[0206] Соединение **1e** (200 мг, 0,582 ммоль) добавляли в дихлорметан (6 мл) с последующим последовательным добавлением трифенилфосфина (199 мг, 0,757 ммоль) и тетрабромметана (251 мг, 0,757 ммоль) и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением

системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **1f** (190 мг, выход: 80%).

[0207] MS масса/заряд (ESI): 406,0 [M+1]; 408,0 [M+3].

[0208] Стадия 6

[0209] *трет*-Бутил-(*S*)-5-амино-4-(4-(((6-((1-(4-циано-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)тио)пиридин-3-ил)метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат **1g**

[0210] *трет*-Бутил-(*S*)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат **1-3a** (82 мг, 0,246 ммоль, полученный с применением общеизвестного способа, описанного в «*Journal of Medicinal Chemistry*», 2020, 63 (13), 6648-6676) и безводный карбонат калия (65 мг, 0,468 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (3 мл) с последующим добавлением соединения **1f** (95 мг, 0,244 ммоль) и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения **1g** (145 мг, выход: 94%).

[0211] MS масса/заряд (ESI): 660,2 [M+1].

[0212] Стадия 7

[0213] (*S*)-4-(4-((5-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)тио)пиперидин-1-ил)-3-фторбензонитрил **1**

[0214] Соединение **1g** (60 мг, 0,091 ммоль) добавляли в ацетонитрил (5 мл) с последующим добавлением бензолсульфоновой кислоты (16 мг, 0,091 ммоль) при комнатной температуре и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси при 80°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном

давлении с удалением растворителя. Полученный остаток подвергали высокоэффективной жидкостной хроматографии (Gilson GX-281, система для элюирования: 10 ммоль/л водный раствор бикарбоната аммония и ацетонитрила, градиент ацетонитрила: 60% - 80%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения **1** (42 мг, выход: 78%).

[0215] При выполнении детекции с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра было обнаружено, что указанное в заголовке соединение **1** является аморфным.

[0216] MS масса/заряд (ESI): 586,4 [M+1].

[0217] ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,98 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,12 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H).

[0218] Биологическая оценка

[0219] Тестовый пример 1. Биологическая оценка эксперимента по пролиферации NCI-H929

[0220] Для определения ингибирующей активности соединений по настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток NCI-H929 применяли следующий способ. Экспериментальный способ кратко описывали следующим образом.

[0221] Клетки NCI-H929 (ATCC, CRL-9068) культивировали в полной среде (среда RPMI 1640 (Hyclone, SH30809,01) содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Corning, 35-076-CV) и 0,05 мМ 2-меркаптоэтанол (Sigma, M3148)). В первый день эксперимента клетки NCI-H929 высевали в 96-луночный планшет при плотности 6000 клеток/лунка с полной средой для формирования 100 мкл клеточной суспензии на лунку, и в каждую лунку добавляли 10 мкл тестируемого соединения, приготовленного

в полной среде и разведенного в градиенте. Соединение сначала растворяли в DMSO с начальной концентрацией 10 мМ, а затем подвергали серийному разведению в 5-кратном градиенте концентрации до получения в общей сложности 9 точек концентрации с холостым контролем в виде 100% DMSO. Еще 5 мкл соединения, растворенного в DMSO, добавляли к 95 мкл полной среды, т. е. соединение разбавляли в 20 раз полной средой. Наконец, соединение, разведенное в полной среде в концентрации 10 мкл/лунка, добавляли к клеточной суспензии, при этом конечные концентрации соединения составляли 9 точек концентрации, полученных путем 5-кратного градиентного разбавления, начиная с 50 мкМ. Был установлен холостой контроль, содержащий 0,5% DMSO. Планшет инкубировали в инкубаторе для клеток при 37°C с 5% CO₂ в течение 5 дней. На шестой день 96-луночный планшет для культивирования клеток извлекали, добавляли реактив для определения люминесцентной активности клеток CellTiter-Glo® (Promega, G7573) при 50 мкл/лунка, оставляли при комнатной температуре на 10 мин и считывали значения люминесцентного сигнала с использованием многорежимного считывающего устройства для микропланшетов (PerkinElmer, EnVision 2015). Значения IC₅₀ для ингибирующей активности соединений рассчитывали с использованием программного обеспечения Graphpad Prism, результаты представлены в таблице I.

[0222] Таблица I. Значения IC₅₀ для подавления пролиферации клеток NCI-H929 соединениями по настоящему изобретению

Соединение	IC ₅₀ (нМ)
1	0,02

[0223] Заключение: соединение 1 по настоящему изобретению обладает надлежащей ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток NCI-H929.

[0224] Тестовый пример 2. Фармакодинамический тест

[0225] 1. Цель эксперимента

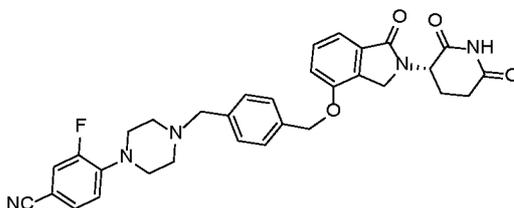
[0226] Данный эксперимент был выполнен для оценки ингибирующего эффекта

соединения из примера 1 и контрольного примера СС-92480 на рост клеток ксенотрансплантатной опухоли множественной миеломы человека NCI-H929 у мышей СВ-17 с SCID.

[0227] 2. Тестируемые соединения

[0228] Соединение из примера 1;

[0229] контрольный пример СС-92480 (см. соединение 2 из WO2019014100A1, синтезированное в соответствии со способом, раскрытым в указанном документе)



[0230] Растворы соединения из примера 1 и контрольного примера СС-92480 получали с использованием 5% DMSO + 20% PEG400 + 70% (10% TPGS) + 5% (1% НРМС К100LV).

[0231] 3. Экспериментальные процедуры и материалы

[0232] 3.1. Экспериментальные животные и условия содержания

[0233] Тридцать самок мышей СВ-17 с SCID, приобретенных у Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. (сертификат № 20170011006049, SCXK (Шанхай) 2017-0011), массой приблизительно 19 г на момент покупки, были размножены по 5 мышей/клетка (при цикле свет/темнота 12/12 часов, при постоянной температуре $23 \pm 1^\circ\text{C}$ и влажности 50% - 60%) и имели свободный доступ к пище и воде.

[0234] 3.2. Группа животных

[0235] После адаптивного кормления мыши СВ-17 с SCID были сгруппированы следующим образом:

Группа	n	Путь введения
Контроль в виде среды-носителя	7	5% DMSO + 20% PEG400 + 70% (10% TPGS) + 5% (1% НРМС К100LV) (i.g/qd)
Пример 1	7	1 мг/кг (i.g/qd)
СС-92480	7	1 мг/кг (i.g/qd)

[0236] Примечание: qd обозначает один раз в день; i.g. обозначает внутрижелудочное введение.

[0237] 3.3. Процедуры

[0238] Клетки NCI-H929 в логарифмической фазе роста инокулировали подкожно в правый бок 30 самок мышей CB-17 с SCID при 5×10^6 клеток/мышь/100 мкл (содержащие 50 мкл матригеля). Через 10 дней, когда объем опухоли у мышей с опухолью достигал приблизительно 200 мм^3 , мышей случайным образом разделяли на 3 группы в зависимости от объема опухоли и массы тела: контрольная группа среды-носителя, СС-92480, 1 мг/кг, соединение из примера 1, 1 мг/кг, по 7 мышей в каждой группе. День деления на группы был установлен как день 0 (D0), и внутрижелудочное введение осуществляли один раз в день в течение 11 дней (таблица 2). У мышей с опухолями объем опухоли измеряли штангенциркулем, а массу тела измеряли на весах два раза в неделю и данные регистрировали. Животных с опухолями подвергали эвтаназии в качестве конечной точки эксперимента, когда объем опухоли достигал 2000 мм^3 , или когда большинство опухолей демонстрировало разрыв, или когда животные с опухолями демонстрировали 20% потерю массы тела.

[0239] 3.4 Статистическая обработка данных

[0240] Все данные были нанесены на график и статистически проанализированы с использованием программного обеспечения Excel и GraphPad Prism 5.

[0241] Объем опухоли (V) рассчитывали следующим образом: $V = 1/2 \times a \times b^2$, где a и b представляют собой длину и ширину соответственно.

[0242] Относительная скорость пролиферации опухоли T/C (%) =

$(T-T_0) / (C-C_0) \times 100$ (%), где T и C представляют собой значения объема опухоли у животных в конце эксперимента в группе обработки и контрольной группе соответственно; T_0 и C_0 представляют собой значения объема опухоли у животных в начале эксперимента в группе обработки и контрольной группе соответственно.

[0243] Подавление роста опухоли TGI (%) = $1 - T/C$ (%), и если TGI (%) превышает 100%, конкретное значение не отображается, и оно выражается только в виде > 100%.

[0244] Регрессия опухоли (%) = $[(T_0 - T) / T_0] \times 100$ (%).

[0245] 4. Результаты

[0246] Данные об эффективности соединения из примера 1 и контрольного примера CC-92480 в отношении ксенотрансплантата опухоли NCI-H929 у мышей CB-17 с SCID представлены в таблице II ниже и на фигуре 26.

[0247] Эффект соединения из примера 1 и контрольного примера CC-92480 на массу тела мышей CB-17 с SCID показан на фигуре 27.

[0248] Таблица II. Эффективность соединения по настоящему изобретению в отношении ксенотрансплантата опухоли NCI-H929 у мышей CB-17 с SCID

Группа	Путь введения		Средний объем опухоли (мм ³)				% регрессии и опухоли D11	p (при сравнении с контролем в виде среды-носителя)	Количество оставшихся животных/ группа
			D0	SEM	D11	SEM			
Контроль в виде среды-н	qd/11d	po	156,3	15,9	1711,7	190,1	/	/	7/7

осителя									
Пример 1	qd/11d	po	155,4	16,5	18,6	1,8	88	< 0,001	7/7
СС-924 80	qd/11d	po	157,2	13,6	103,6	27,1	34	< 0,001	7/7

[0249] Примечание: qd обозначает один раз в день; po обозначает пероральное введение.

[0250] 5. Заключение

[0251] Соединение из примера 1 вводили один раз в день, начиная с 10 дня после трансплантации опухолевых клеток, и значительная регрессия объема опухоли наблюдалась через 11 дней после введения. При расчете скорость подавления роста опухоли составляет > 100%, и скорость регрессии опухоли составляет 88%. Статистическое расхождение ($p < 0,05$) получено при сравнении с равной дозой СС-92480 в конечной точке эксперимента, и введение не оказало влияния на массу тела мышей. При тех же условиях скорость регрессии опухоли в случае контрольного образца СС-92480 составляет 34%.

[0252] Тестовый пример 3. Фармакокинетическая оценка

[0253] 1. Обзор

[0254] Концентрацию лекарственного средства в плазме крови тестируемых животных (мышей) в различные моменты времени после внутрижелудочного введения соединения из примера 1 и контрольного примера СС-92480 определяли методом LC/MS/MS. Исследовали фармакокинетическое поведение соединения по настоящему изобретению на мышах и оценивали его фармакокинетический профиль.

[0255] 2. Схема теста

[0256] 2.1. Тестируемые соединения

[0257] Соединение из примера 1 и контрольного примера СС-92480.

[0258] 2.2. Тестируемые животные

[0259] Восемнадцать мышей, самок, приобретали у Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., с лицензией на разведение животных номер SCXK (Шанхай) 2017-0005.

[0260] 2.3. Получение лекарственного средства

[0261] Определенное количество соединения из примера 1 взвешивали, растворяли путем добавления 5% по объему DMSO и 5% Tween 80 (Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.), а затем готовили прозрачный раствор с концентрацией 0,1 мг/мл путем добавления 90% физиологического раствора.

[0262] Определенное количество контрольного образца СС-92480 взвешивали, растворяли путем добавления 5% по объему DMSO и 5% Tween 80 (Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.), а затем готовили прозрачный раствор с концентрацией 0,1 мг/мл путем добавления 90% физиологического раствора.

[0263] 2.4. Введение

[0264] Девяти мышам внутрижелудочно вводили соединение из примера 1 в дозе 2 мг/кг и в объеме 0,2 мл/10 г.

[0265] Девяти мышам внутрижелудочно вводили контрольный образец СС-92480 в дозе 2 мг/кг и в объеме 0,2 мл/10 г.

[0266] 3. Процедуры

[0267] Мышам внутрижелудочно вводили соединение из примера 1 и контрольного примера СС-92480 и 0,2 мл крови собирали до введения и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 6,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24,0 ч после введения (по 3 животных в каждый момент времени), помещали в пробирки с антикоагулянтом EDTA-K2 и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 1 мин (4°C). Плазму отделяли в течение 1 часа и хранили при температуре -20°C для проведения тестов. Процесс от забора образцов крови до

центрифугирования выполняли на ледяной бане.

[0268] После введения определяли содержание тестируемых соединений в плазме крови мышей при различных концентрациях: 25 мкл плазмы крови мыши в каждый момент времени после введения смешивали с 50 мкл (100 нг/мл) раствора внутреннего стандарта камптотецина (Национальный институт по контролю лекарственных средств) и 175 мкл ацетонитрила. Смесь перемешивали в течение 5 мин и центрифугировали в течение 10 мин (3700 об/мин), после чего 1 мкл супернатанта образца плазмы крови отбирали для анализа посредством LC/MS/MS (тройного (тандемного) квадрупольного масс-спектрометра API4000, Applied Biosystems, США; Shimadzu, системы сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии LC-30AD, Shimadzu, Япония).

[0269] 4. Результаты в отношении фармакокинетических параметров

[0270] Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению показаны в таблице III ниже.

[0271] Таблица III. Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению

№	Фармакокинетический эксперимент (2 мг/кг)					
	Концентрация в плазме крови	Площадь под кривой	Период полувыведения	Время удержания	Скорость выведения	Кажущийся объем распределения
	С _{max} (нг/мл)	AUC (нг/мл * ч)	T _{1/2} (ч)	MRT (ч)	CL/F (мл/мин/кг)	V _z /F (мл/кг)
Пример 1	799	4686	2,9	4,6	7,1	1785
СС-92480	692	1937	1,3	2,3	17,2	1961

[0272] Заключение: соединение по настоящему изобретению демонстрирует надлежащий профиль абсорбции и обладает значительными фармакокинетическими

преимуществами.

[0273] Тестовый пример 4. Оценка стабильности соединения по настоящему изобретению в плазме крови

[0274] 1. Реферат

[0275] Стабильность соединения из примера 1 и контрольного примера СС-92480 после инкубации в криоконсервированной плазме крови обезьяны при 37°C в течение 0 мин, 15 мин, 30 мин, 60 мин, 120 мин, 180 мин и 240 мин определяли количественно методом LC-MS/MS.

[0276] 2. Протокол теста

[0277] 2.1. Тестируемые соединения

[0278] Соединение из примера 1 и контрольного примера СС-92480.

[0279] 2.2. Тестируемая плазма

[0280] Плазму крови обезьяны приобретали у Shanghai Medicilon Inc.

[0281] 2.3. Приготовление растворов соединения

[0282] Определенное количество соединения из примера 1 взвешивали и готовили с DMSO с получением 30 мМ исходного раствора. Определенный объем исходного раствора разбавляли с помощью DMSO до раствора I с концентрацией 1600 мкМ; и определенный объем раствора I с концентрацией 1600 мкМ разбавляли 50% метанолом с получением рабочего раствора II при концентрации 16 мкМ. 30 мМ исходный раствор, 1600 мкМ раствор I' и 16 мкМ рабочий раствор II' СС-92480 готовили, как описано выше.

[0283] 2.4. Инкубация образца

[0284] По 5 мкл рабочих растворов с концентрацией 16 мкМ соединения из примера 1

и контрольного примера СС-92480 добавляли к 75 мкл плазмы крови, чтобы получить конечную концентрацию соединений 1 мкМ. Образцы инкубировали в водяной бане при температуре 37°C в течение 0 мин, 15 мин, 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин и 180 мин. После инкубации добавляли 240 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, и планшет встряхивали на шейкере при 800 об/мин в течение 10 мин и центрифугировали на центрифуге при температуре 4°C при 3700 об/мин в течение 20 мин. Надосадочную жидкость анализировали методом LC-MS при объеме вводимой пробы образца 2 мкл.

[0285] 3. Результаты

[0286] Превращение соединения по настоящему изобретению в плазме крови обезьян показано в таблице IV ниже.

[0287] Таблица IV. Данные о стабильности соединения по настоящему изобретению в плазме крови обезьян

№	T _{1/2} (мин)/обезьяна
Пример 1	806
СС-92480	199

[0288] Заключение: соединение по настоящему изобретению обладает преимуществами в виде стабильности в плазме крови обезьян.

[0289] Пример 2. Получение аморфной формы соединения формулы (I)

[0290] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли к метиловому эфиру пропиленгликоля (1,0 мл), суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали с получением продукта. Продукт был определен как аморфная форма с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра, и его дифрактограмма XRPD представлена на фигуре 1.

[0291] Пример 3. Получение кристаллической формы А соединения формулы (I)

[0292] Соединение формулы (I) (7,3 г) добавляли в дихлорметан (300 мл), растворяли с использованием метанола (30 мл) и к полученному добавляли воду (300 мл). Реакционную смесь подвергали роторному испарению для удаления большей части дихлорметана и осаждения большого количества твердого вещества, фильтровали и получали твердое вещество, которое затем высушивали в течение ночи. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (500 мл), фильтровали при пониженном давлении с получением фильтрата (500 мл), который высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и добавляли этилацетат (200 мл). Смесь высушивали при ротационном выпаривании с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму А. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 2, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 1. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 155,26°C, 183,19°C и 244,74°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 9,48% в диапазоне от 25°C до 220°C.

[0293] Таблица 1

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность, %
1	5,765	15,31661	67,0
2	7,465	11,83234	40,7
3	8,061	10,95880	100,0
4	9,925	8,90513	80,2
5	11,674	7,57437	30,1
6	12,890	6,86264	36,5
7	14,270	6,20150	17,7
8	15,085	5,86862	31,7
9	16,632	5,32575	48,4
10	17,900	4,95150	56,1
11	18,715	4,73745	23,5
12	19,469	4,55574	88,1
13	19,860	4,46700	43,8
14	20,696	4,28837	36,6
15	21,115	4,20425	58,4
16	21,708	4,09064	22,9
17	24,393	3,64618	12,3
18	25,669	3,46771	14,1

[0294] Пример 4. Получение кристаллической формы А соединения формулы (I)

[0295] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в воду (1 мл), суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму А.

[0296] Пример 5. Получение кристаллической формы А соединения формулы (I)

[0297] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в ацетон (1 мл), суспендировали и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму А.

[0298] Пример 6. Получение кристаллической формы А соединения формулы (I)

[0299] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в THF (300 мкл), растворяли до прозрачности, затем к полученному добавляли *n*-гептан (450 мкл) с осаждением твердого вещества. Смесь суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму А.

[0300] Пример 7. Получение кристаллической формы В соединения формулы (I)

[0301] Соединение формулы (I) (150 мг) добавляли в смесь ацетонитрил/метанол (1,0 мл, об./об. = 1:1), суспендировали и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму В. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 3, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 2. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 182,74°C и 245,37°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 4,57% в диапазоне от 25°C до 225°C.

[0302] Таблица 2

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	4,977	17,74069	51,6
2	6,788	13,01194	59,7
3	10,047	8,79717	59,1
4	10,972	8,05760	47,9
5	14,143	6,25730	9,8
6	15,684	5,64563	23,7
7	18,547	4,78018	37,6
8	20,088	4,41673	65,3
9	20,840	4,25906	100,0
10	21,982	4,04031	10,9
11	22,907	3,87923	5,8
12	24,096	3,69042	4,8
13	25,505	3,48961	2,5

[0303] Пример 8. Получение кристаллической формы С соединения формулы (I)

[0304] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в этанол (1,0 мл), суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму С. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 4, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 3. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 153,48°C, 182,76°C и 244,05°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 3,00% в диапазоне от 25°C до 215°C.

[0305] Таблица 3

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	3,533	24,98692	29,6
2	5,653	15,62173	51,4
3	7,608	11,61088	44,3
4	7,974	11,07924	81,3
5	8,790	10,05224	20,9
6	9,989	8,84772	89

7	11,505	7,68553	45,7
8	12,493	7,07950	18,7
9	12,798	6,91147	37,1
10	14,265	6,20385	38,7
11	15,277	5,79513	32,5
12	16,143	5,48617	54,5
13	17,860	4,96247	57,2
14	18,992	4,66919	100,0
15	19,943	4,44843	17,1
16	20,972	4,23258	50,1
17	21,773	4,07853	19,0
18	23,995	3,70564	8,9
19	25,912	3,43567	12,1
20	26,958	3,30473	8,0

[0306] Пример 9. Получение кристаллической формы С соединения формулы (I)

[0307] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли к смеси 10% вода/ацетон (0,9 мл). Смесь выпаривали и кристаллизовали с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму С.

[0308] Пример 10. Получение кристаллической формы D соединения формулы (I)

[0309] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в ацетонитрил (1,0 мл), суспендировали и центрифугировали. Твердое вещество высушивали при 30°C под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму D. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 5, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 4. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 156,12°C и 245,38°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 1,17% в диапазоне от 25°C до 205°C.

[0310] Таблица 4

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	6,831	12,92916	88,1
2	9,845	8,97708	59,0
3	10,927	8,09061	14,6
4	13,453	6,57630	35,9
5	13,861	6,38376	32,7
6	16,096	5,50187	13,2
7	18,225	4,86376	14,8
8	20,117	4,41049	56,5
9	20,891	4,24885	100,0
10	23,006	3,86268	18,4
11	24,829	3,58314	2,0
12	26,132	3,40731	11,4
13	27,001	3,29960	3,5
14	27,913	3,19380	6,2

[0311] Пример 11. Получение кристаллической формы E соединения формулы (I)

[0312] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли к смеси 10% вода/метанол (1,0 мл), суспендировали и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму E. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 6, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 5. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 182,71°C и 245,00°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 0,68% в диапазоне от 25°C до 235°C.

[0313] Таблица 5

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,864	15,05957	59,3
2	7,573	11,66418	100,0
3	8,087	10,92345	81,0
4	10,003	8,83545	56,3
5	11,701	7,55682	37,2
6	12,471	7,09202	56,2
7	12,941	6,83526	44,4

8	15,165	5,83754	52,5
9	16,444	5,38629	68,9
10	17,432	5,08326	40,7
11	17,860	4,96248	17,7
12	19,349	4,58380	95,4
13	19,998	4,43642	18,5
14	20,553	4,31787	86,9
15	21,067	4,21361	22,4
16	21,709	4,09053	17,2
17	23,334	3,80918	6,6
18	24,189	3,67638	3,1
19	25,772	3,45413	12,8
20	27,568	3,23301	13,0

[0314] Пример 12. Получение кристаллической формы E соединения формулы (I)

[0315] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в DCM (300 мкл), растворяли до прозрачности, затем к полученному добавляли *n*-гептан (300 мкл) с осаждением твердого вещества. Смесь суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму E.

[0316] Пример 13. Получение кристаллической формы F соединения формулы (I)

[0317] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в метанол (1,0 мл), суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму F. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 7, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 6. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 181,22°C и 245,03°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 8,63% в диапазоне от 25°C до 210°C.

[0318] Таблица 6

№ пика	Значение 2 θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,062	17,44355	100,0
2	5,330	16,56617	24,7
3	7,820	11,29642	55,0
4	10,077	8,77126	73,2
5	14,231	6,21867	31,4
6	15,192	5,82720	20,3
7	16,672	5,31317	30,7
8	17,992	4,92636	9,9
9	18,586	4,77014	39,8
10	20,435	4,34261	52,7
11	21,308	4,16658	11,6
12	21,868	4,06116	22,7
13	24,193	3,67579	6,0
14	25,442	3,49811	15,7
15	26,303	3,38548	13,6
16	28,629	3,11554	5,1

[0319] Пример 14. Получение кристаллической формы F соединения формулы (I)

[0320] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в дихлорметан (0,3 мл), растворяли до прозрачности, затем к полученному добавляли изопропилацетат (0,9 мл) с осаждением твердого вещества. Смесь суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму F.

[0321] Пример 15. Получение кристаллической формы F соединения формулы (I)

[0322] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в 1,4-диоксан (900 мкл) и растворяли до прозрачности. Смесь выпаривали с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму F.

[0323] Пример 16. Получение кристаллической формы G соединения формулы (I)

[0324] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в 1,2-дихлорэтан (1,0 мл), суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму G. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 8, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 7. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 160,43°C, 182,11°C и 244,42°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 9,97% в диапазоне от 25°C до 235°C.

[0325] Таблица 7

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,999	14,72062	53,4
2	7,396	11,94383	11,6
3	7,972	11,08119	18,7
4	8,637	10,22906	8,9
5	9,951	8,88167	100,0
6	11,388	7,76422	19,6
7	12,763	6,93064	5,3
8	15,291	5,78991	16,9
9	17,812	4,97566	66,2
10	18,386	4,82162	41,3
11	19,105	4,64163	4,2
12	20,975	4,23185	31,6
13	22,920	3,87702	3,9
14	23,408	3,79731	7,0
15	25,182	3,53364	5,2
16	25,819	3,44790	34,4
17	27,400	3,25245	6,1

[0326] Пример 17. Получение кристаллической формы G соединения формулы (I)

[0327] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в хлороформ (500 мкл) и растворяли до прозрачности. Смесь выпаривали с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую

форму G.

[0328] Пример 18. Получение кристаллической формы H соединения формулы (I)

[0329] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в *n*-гексан (1,0 мл), суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму H. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 9, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 8. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 184,53°C и 247,90°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 4,13% в диапазоне от 25°C до 215°C.

[0330] Таблица 8

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,758	15,33508	86,9
2	7,533	11,72609	48,4
3	9,901	8,92661	88,7
4	14,267	6,20293	87,7
5	16,420	5,39403	62,6
6	18,103	4,89639	100,0
7	18,917	4,68744	29,4
8	20,489	4,33118	25,9
9	21,563	4,11780	2,1
10	24,049	3,69743	23,1
11	26,356	3,37879	46,6

[0331] Пример 19. Получение кристаллической формы I соединения формулы (I)

[0332] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в тетрагидрофуран (0,4 мл) и растворяли до прозрачности. Смесь медленно выпаривали при комнатной температуре с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму I. Дифрактограмма XRPD показана на

фигуре 10, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 9. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 182,58°C и 245,04°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 5,44% в диапазоне от 25°C до 225°C.

[0333] Таблица 9

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,294	16,67959	57,7
2	6,826	12,93958	48,2
3	7,564	11,67807	25,1
4	10,070	8,77652	19,4
5	10,739	8,23157	100,0
6	13,699	6,45883	15,2
7	16,110	5,49724	9,7
8	16,812	5,26944	11,9
9	17,601	5,03494	9,7
10	20,709	4,28576	31,4

[0334] Пример 20. Получение кристаллической формы I соединения формулы (I)

[0335] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в тетрагидрофуран (0,3 мл) и растворяли до прозрачности. К смеси добавляли воду (0,6 мл) с осаждением твердого вещества, центрифугировали и высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму I.

[0336] Пример 21. Получение кристаллической формы J соединения формулы (I)

[0337] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в DMSO (0,2 мл) и растворяли до прозрачности. К смеси добавляли воду (0,2 мл) с осаждением твердого вещества, центрифугировали и высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму J. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 11, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 10. Термограмма DSC

продемонстрировала эндотермические пики при 154,09°C, 165,41°C и 247,39°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 10,48% в диапазоне от 30°C до 220°C.

[0338] Таблица 10

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,041	17,51511	50,4
2	8,212	10,75805	25,
3	10,068	8,77893	100,0
4	12,170	7,26645	6,2
5	14,101	6,27581	25,3
6	15,167	5,83681	23,2
7	16,424	5,39294	58,1
8	16,962	5,22293	50,0
9	18,862	4,70102	5,2
10	19,891	4,45999	4,7
11	20,544	4,31982	40,3
12	21,190	4,18956	27,3
13	22,036	4,03053	9,6
14	22,679	3,91762	12,8
15	24,077	3,69323	27,5
16	25,433	3,49933	36,0
17	26,111	3,41003	14,4
18	26,454	3,36657	14,6
19	28,942	3,08259	6,2

[0339] **Пример 22. Получение кристаллической формы J соединения формулы (I)**

[0340] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в DMSO (0,2 мл) и растворяли до прозрачности. К смеси добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (0,4 мл) с осаждением твердого вещества, центрифугировали и высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму J.

[0341] **Пример 23. Получение кристаллической формы K соединения формулы (I)**

[0342] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в *N*-метилпирролидон (50 мкл) и

растворяли до прозрачности. Смесь медленно выпаривали при комнатной температуре с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму К. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 12, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 11.

[0343] Таблица 11

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,156	17,12608	100,0
2	7,699	11,47378	66,7
3	10,339	8,54876	82,2
4	10,735	8,23452	25,6
5	13,886	6,37246	33,2
6	14,334	6,17431	46,9
7	16,203	5,46577	43,1
8	18,327	4,83696	33,3
9	23,418	3,79575	35,9
10	23,725	3,74729	27,9
11	25,348	3,51082	18,0
12	25,919	3,43482	25,7
13	26,446	3,36761	22,8

[0344] Пример 24. Получение кристаллической формы L соединения формулы (I)

[0345] Соединение формулы (I) (10 мг) добавляли в N,N-диметилацетамид (200 мкл). После того, как смесь становилась прозрачной, обеспечивали ее медленное выпаривание при комнатной температуре с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму L. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 13, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 12.

[0346] Таблица 12

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	4,932	17,90379	53,0
2	5,360	16,47277	59,3

3	9,831	8,98960	100,0
4	10,753	8,22126	27,2
5	14,844	5,96326	31,7
6	16,369	5,41103	18,0
7	18,244	4,85878	28,9
8	20,104	4,41318	39,6
9	23,129	3,84244	6,8
10	24,914	3,57098	75,6

[0347] Пример 25. Получение кристаллической формы М соединения формулы (I)

[0348] Кристаллическую форму А соединения формулы (I) (10 мг) нагревали до 225°C с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму М. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 14, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 13.

[0349] Таблица 13

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	14,202	6,23131	48,9
2	14,959	5,91770	95,7
3	16,322	5,42636	86,5
4	18,410	4,81529	44,0
5	20,016	4,43252	27,8
6	20,748	4,27773	48,6
7	22,067	4,02498	100,0
8	23,670	3,75578	54,6
9	24,322	3,65655	1,7
10	24,839	3,58163	1,7
11	25,873	3,44085	17,3
12	26,863	3,31618	20,0
13	27,811	3,20532	12,5

[0350] Пример 26. Получение кристаллической формы N соединения формулы (I)

[0351] Соединение формулы (I) (80 мг) добавляли в смешанный растворитель,

содержащий этилацетат и тетрагидрофуран (4,0 мл, об./об. = 1:1). Смесь нагревали и растворяли до прозрачности, перекристаллизовывали и фильтровали. Полученное твердое вещество высушивали с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму N. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 15, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 14. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 185,49°C и 188,82°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 4,86% в диапазоне от 30°C до 225°C.

[0352] Таблица 14

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,028	17,56063	74,1
2	7,671	11,51522	35,7
3	9,942	8,88987	100,0
4	10,900	8,11071	37,1
5	12,677	6,97719	17,6
6	15,046	5,88374	68,9
7	15,428	5,73862	74,8
8	16,560	5,34887	35,0
9	18,410	4,81526	56,6
10	20,274	4,37654	90,8
11	21,148	4,19761	24,0
12	21,765	4,08016	25,3
13	24,036	3,69941	18,6
14	25,252	3,52401	51,6
15	26,385	3,37516	17,3

[0353] Пример 27. Получение кристаллической формы O соединения формулы (I)

[0354] Соединение формулы (I) (60 мг) добавляли в ацетонитрил (5 мл). Затем к полученному добавляли бензолсульфоновую кислоту (16 мг) при комнатной температуре и обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси при 80°C в течение 8 часов. Твердое вещество осаждали из реакционной смеси, фильтровали и затем высушивали при 45°C под вакуумом с получением продукта. После определения

путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму О. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 16, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 15.

[0355] Таблица 15

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	7,843	11,26283	31,3
2	8,558	10,32402	23,0
3	11,796	7,49634	92,7
4	14,106	6,27359	15,1
5	15,455	5,72872	24,5
6	16,088	5,50482	11,8
7	17,082	5,18651	67,4
8	17,423	5,08573	100,0
9	18,081	4,90224	67,1
10	19,136	4,63424	58,7
11	19,858	4,46735	23,4
12	20,281	4,37519	13,6
13	21,055	4,21593	29,3
14	21,707	4,09087	46,9
15	22,165	4,00735	81,0
16	23,743	3,74453	17,7
17	24,412	3,64329	33,9
18	25,719	3,46112	98,6
19	25,934	3,43290	57,0
20	27,212	3,27445	21,5
21	27,538	3,23639	24,1
22	28,521	3,12710	30,6
23	30,766	2,90380	21,3
24	31,329	2,85290	27,4
25	31,868	2,80590	21,1
26	34,061	2,63007	8,1
27	36,625	2,45162	8,4
28	39,995	2,25249	13,8

[0356] Пример 28. Получение кристаллической формы Р соединения формулы (I)

[0357] Кристаллическую форму С соединения формулы (I) (40 мг) добавляли в диоксан (2,0 мл), суспендировали при комнатной температуре и фильтровали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму Р. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 17. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 127,49°C, 180,10°C и 249,23°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 8,79% в диапазоне от 40°C до 230°C.

[0358] Таблица 16

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,359	16,47692	86,4
2	5,629	15,68836	53,7
3	7,491	11,79123	57,4
4	9,905	8,92296	22,1
5	10,786	8,19548	100,0
6	13,192	6,70583	20,4
7	14,249	6,21072	63,1
8	16,527	5,35944	35,1
9	17,729	4,99885	25,8
10	18,862	4,70104	16,6
11	20,798	4,26747	45,3
12	23,799	3,73579	9,8
13	26,555	3,35399	16,6

[0359] Пример 27. Получение кристаллической формы Q соединения формулы (I)

[0360] Соединение формулы (I) (150 мг) добавляли в этилацетат (3 мл), суспендировали при комнатной температуре и фильтровали. Твердое вещество высушивали при 130°C под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую

форму Q. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 18, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 17. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 188,58°C и 249,61°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 0,54% в диапазоне от 25°C до 225°C.

[0361] Таблица 17

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,038	17,52734	49,1
2	7,682	11,49962	14,1
3	10,152	8,70606	30,2
4	11,175	7,91146	22,0
5	11,902	7,42999	13,2
6	12,461	7,09750	12,0
7	13,544	6,53264	7,0
8	14,218	6,22410	20,4
9	15,246	5,80700	51,2
10	15,850	5,58692	100,0
11	16,574	5,34448	32,9
12	17,012	5,20787	11,5
13	18,124	4,89081	27,5
14	18,892	4,69354	92,2
15	20,760	4,27525	28,5
16	21,835	4,06714	42,5
17	22,440	3,95884	17,6
18	23,905	3,71949	24,8
19	25,784	3,45248	25,2
20	26,418	3,37105	19,2
21	27,295	3,26466	8,1

[0362] Пример 29. Получение кристаллической формы U соединения формулы (I)

[0363] Соединение формулы (I) (50 мг) добавляли в DMSO (0,6 мл). Смесь нагревали при 50°C и растворяли до прозрачности, затем добавляли воду (1,2 мл) для кристаллизации и затем центрифугировали. Твердое вещество промывали дополнительными 2 мл воды, центрифугировали и высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции

продукт определили как кристаллическую форму U. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 19, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 18. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 183,28°C и 248,22°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 0,62% в диапазоне от 40°C до 215°C.

[0364] Таблица 18

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	7,657	11,53595	10,5
2	14,155	6,25201	100,0
3	15,745	5,62385	70,6
4	16,564	5,34760	25,9
5	17,314	5,11762	35,7
6	17,997	4,92481	31,1
7	18,838	4,70701	73,5
8	20,512	4,32631	38,7
9	21,415	4,14595	85,4
10	21,768	4,07959	61,7
11	23,557	3,77361	31,0
12	25,711	3,46206	19,3
13	26,313	3,38426	23,5
14	28,029	3,18080	9,9

[0365] **Пример 30. Получение кристаллической формы U соединения формулы (I)**

[0366] Кристаллическую форму Q соединения формулы (I) (10 мг) добавляли в воду (1,0 мл) и суспендировали при комнатной температуре в течение 1 дня с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму U.

[0367] **Пример 31. Получение кристаллической формы X соединения формулы (I)**

[0368] Кристаллическую форму D соединения формулы (I) (10 мг) добавляли в *n*-гептан (1,0 мл) и смесь суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением

продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму X. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 20, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 19. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 158,81°C, 184,14°C и 249,04°C.

[0369] Таблица 19

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	6,864	12,86741	21,8
2	9,873	8,95188	22,0
3	10,963	8,06358	12,8
4	13,475	6,56575	12,5
5	13,801	6,41151	13,3
6	16,089	5,50446	14,7
7	18,006	4,92253	100,0
8	20,158	4,40145	15,4
9	20,929	4,24113	23,1
10	26,203	3,39818	12,2

[0370] **Пример 32. Получение кристаллической формы Y соединения формулы (I)**

[0371] Кристаллическую форму Q соединения формулы (I) (10 мг) добавляли в *n*-гептан (1,0 мл), суспендировали при комнатной температуре и центрифугировали. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму Y. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 21, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 20. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 184,97°C и 248,72°C.

[0372] Таблица 20

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,676	15,55652	13,3
2	7,666	11,52267	7,1
3	7,875	11,21711	6,2

4	9,985	8,85146	3,5
5	12,634	7,00073	3,9
6	14,260	6,20594	7,5
7	16,114	5,49605	6,8
8	16,562	5,34817	7,8
9	18,020	4,91859	100,0
10	18,874	4,69807	14,9
11	21,802	4,07319	4,5
12	24,051	3,69713	3,1
13	25,846	3,44430	3,2
14	26,425	3,37019	4,9
15	26,974	3,30277	3,6

[0373] Пример 33. Получение кристаллической формы V соединения формулы (I)

[0374] Соединение формулы (I) (200 мг) добавляли в *N,N*-диметилформамид (0,4 мл). Затем в систему добавляли ацетонитрил (2 мл). Смесь перемешивали в диапазоне от 20°C до 30°C, фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре высушивали с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму V. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 22, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 21. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермический пик при 147,78°C. Термограмма TGA продемонстрировала потерю веса 10,73% в диапазоне от 30°C до 210°C.

[0375] Таблица 21

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,649	15,63089	90,2
2	6,154	14,34928	100,0
3	6,720	13,14362	77,8
4	9,778	9,03863	23,2
5	10,830	8,16267	12,3
6	11,409	7,74959	38,9
7	11,651	7,58921	96,2
8	12,390	7,13839	12,9
9	13,576	6,51708	17,6

10	13,878	6,37593	12,9
11	14,272	6,20085	17,1
12	14,769	5,99321	4,1
13	16,361	5,41358	11,8
14	16,815	5,26837	8,6
15	17,570	5,04354	20,6
16	18,274	4,85076	9,8
17	18,757	4,72706	45,0
18	19,813	4,47745	51,3
19	20,609	4,30614	13,0
20	20,727	4,28207	12,2
21	21,905	4,05427	15,5
22	22,721	3,91056	5,2
23	22,947	3,87250	6,0
24	23,948	3,71286	33,0
25	24,370	3,64956	9,2
26	25,825	3,44713	20,2
27	26,995	3,30028	20,3
28	27,595	3,22984	9,5
29	28,859	3,09128	7,2
30	29,953	2,98076	5,9
31	31,628	2,82660	3,1
32	33,136	2,70136	5,3
33	34,931	2,56651	10,0

[0376] Пример 34. Получение кристаллической формы V соединения формулы (I)

[0377] Соединение формулы (I) (200 мг) добавляли в *N,N*-диметилформаид (1 мл). Смесь нагревали до 60°C до растворения соединения, затем охлаждали естественным путем до 20°C - 30°C, перемешивали при 20°C - 30°C и фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью *N,N*-диметилформаида (0,2 мл) и высушивали при 45°C при пониженном давлении в течение 26 часов с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму V.

[0378] Пример 35. Получение кристаллической формы R соединения формулы (I)

[0379] Соединение формулы (I) (8 г) добавляли в тетрагидрофуран (150 мл). Смесь перемешивали до растворения соединения и концентрировали при пониженном

давлении до тех пор, пока не перестанет появляться дистиллят с получением таким образом продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму R. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 23, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 22.

[0380] Таблица 22

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	5,132	17,20688	57,2
2	5,534	15,95544	100,0
3	7,232	12,21394	23,7
4	7,611	11,60654	48,8
5	7,831	11,28001	29,7
6	10,033	8,80950	26,8
7	10,437	8,46890	18,1
8	11,148	7,93072	12,0
9	11,857	7,45771	16,1
10	12,737	6,94459	20,8
11	14,179	6,24131	10,5
12	15,782	5,61066	31,9
13	16,575	5,34421	24,6
14	17,101	5,18101	36,3
15	19,017	4,66306	51,1
16	20,073	4,42007	26,4
17	20,567	4,31493	27,9
18	21,871	4,06049	12,5
19	23,692	3,75232	12,7

[0381] Пример 36. Получение кристаллической формы S соединения формулы (I)

[0382] Соединение формулы (I) растворяли в *N,N*-диметилформамиде при нагревании, затем осаждали при охлаждении. Соединение суспендировали ацетонитрилом и затем фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали один раз водой и фильтровали. Образец высушивали при 60°C, добавляли ацетонитрил (1 л), перемешивали при 20°C - 30°C, фильтровали и высушивали с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции продукт определили как кристаллическую форму S. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 24, а положения ее

характеристических пиков показаны в таблице 23.

[0383] Таблица 23

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	6,576	13,42968	41,0
2	7,890	11,19569	8,5
3	9,082	9,72923	31,3
4	10,921	8,09450	39,0
5	11,921	7,41792	7,3
6	13,592	6,50936	31,5
7	14,500	6,10405	4,3
8	15,043	5,88470	12,5
9	15,951	5,55172	16,3
10	16,495	5,36979	18,6
11	16,805	5,27157	20,9
12	19,965	4,44366	100,0
13	21,403	4,14833	34,5
14	24,207	3,67365	46,0
15	25,662	3,46867	23,7
16	26,537	3,35624	9,2
17	27,457	3,24575	21,5
18	30,646	2,91489	4,8

[0384] Пример 37. Получение кристаллической формы Т соединения формулы (I)

[0385] Соединение формулы (I) (70,9 г) добавляли в *N,N*-диметилформамид (200 мл). Смесь нагревали до 70°C - 80°C до растворения соединения, затем охлаждали до 20°C - 30°C с осаждением соединения, перемешивали и фильтровали и осадок на фильтре добавляли в воду (1200 мл) и перемешивали. После фильтрования осадок на фильтре снова добавляли в воду (1200 мл) и перемешивали с последующей фильтрацией. Осадок на фильтре высушивали при 40°C - 45°C. Высушенный материал (45,0 г) добавляли в ацетонитрил (450 мл) и подвергали перемешиванию на магнитной мешалке при 20°C - 30°C в течение 29 часов. Смесь фильтровали при пониженном давлении, затем высушивали при пониженном давлении в течение 17 часов с получением продукта. После определения путем порошковой рентгеновской дифракции

продукт определили как кристаллическую форму Т. Дифрактограмма XRPD показана на фигуре 25, а положения ее характеристических пиков показаны в таблице 24. Термограмма DSC продемонстрировала эндотермические пики при 164,78°C и 247,66°C.

[0386] Таблица 24

№ пика	Значение 2θ [° или градус]	d [Å]	Относительная интенсивность (%)
1	6,610	13,36086	37,5
2	6,915	12,77296	62,8
3	9,177	9,62879	37,7
4	9,984	8,85256	94,9
5	11,012	8,02791	87,7
6	13,595	6,50797	65,3
7	13,926	6,35399	45,7
8	15,174	5,83405	13,8
9	16,156	5,48189	38,6
10	18,509	4,78977	12,4
11	20,138	4,40594	100,0
12	21,037	4,21952	70,8
13	22,954	3,87131	7,4
14	24,261	3,66563	16,7
15	26,391	3,37441	13,3
16	27,514	3,23919	10,0

[0387] Пример 38. Исследование гигроскопичности кристаллических форм D, E, Q и U соединения формулы (I) (15 октября 2021 г., Нанкин)

[0388] Используя систему измерения поверхности Advantage 2, при температуре 25°C и начальной влажности 50% исследовали диапазон влажности от 0% до 95% с шагом 10%. Критерием оценки было то, что изменение массы dM/dT при каждом градиенте составляло менее 0,002%, значение TMAX составляло 360 мин, и процесс циклизировался дважды.

[0389] Таблица 25

Тестируемый образец	Относительная влажность 0,0% - 95,0%	Относительная влажность 20% - 80%	Кристаллическая форма
Кристаллическая форма D	2,24%	1,26% (слегка гигроскопичный)	Не подверглась изменению
Кристаллическая форма E	2,24%	0,84% (слегка гигроскопичный)	Не подверглась изменению
Кристаллическая форма Q	0,67%	0,24% (слегка гигроскопичный)	Не подверглась изменению
Кристаллическая форма U	2,06%	1,03% (слегка гигроскопичный)	Не подверглась изменению

[0390] Пример 39. Стабильность факторов, влияющих на кристаллические формы D, E, Q и U соединения формулы (I)

[0391] Каждую кристаллическую форму распределяли в открытой установке для экспозиции и стабильность образцов в условиях света (4500 люкс), высокой температуры (40°C, 60°C) и высокой влажности (относительная влажность 75%, относительная влажность 92,5%) исследовали по отдельности. Период отбора образцов для проверки составил 30 дней.

[0392] Таблица 26

Условие	Время (дни)	Свободная кристаллическая форма D		
		Цвет и внешний вид	Чистота, %	Кристаллическая форма
Начало	0	Белое твердое вещество	97,9	D
40°C	9	Белое твердое вещество	97,3	D
	15	Белое твердое вещество	96,7	D
	30	Белое твердое	95,8	D

		вещество		
60°C	9	Белое твердое вещество	96,6	D
	15	Белое твердое вещество	95,8	D
	30	Белое твердое вещество	93,9	D
75% относительной влажности	9	Белое твердое вещество	97,8	D
	15	Белое твердое вещество	97,7	D
	30	Белое твердое вещество	97,9	D
92,5% относительной влажности	9	Белое твердое вещество	97,8	D
	15	Белое твердое вещество	97,9	D
	30	Белое твердое вещество	97,8	D
4500 люкс	9	Белое твердое вещество	97,3	D
	15	Белое твердое вещество	96,8	D
	30	Белое твердое вещество	95,4	D
Условие	Время (дни)	Свободная кристаллическая форма E		
		Цвет и внешний вид	Чистота, %	Кристаллическая форма
Начало	0	Белое твердое вещество	97,9	E
40°C	9	Белое твердое вещество	97,4	E
	15	Белое твердое вещество	97,0	E
	30	Белое твердое вещество	96,4	E
60°C	9	Белое твердое вещество	96,7	E

	15	Белое твердое вещество	95,9	E
	30	Белое твердое вещество	94,6	E
75% относительной влажности	9	Белое твердое вещество	97,9	E
	15	Белое твердое вещество	97,9	E
	30	Белое твердое вещество	97,8	E
92,5% относительной влажности	9	Белое твердое вещество	97,9	E
	15	Белое твердое вещество	97,8	E
	30	Белое твердое вещество	97,8	E
4500 люкс	9	Белое твердое вещество	97,7	E
	15	Белое твердое вещество	97,4	E
	30	Белое твердое вещество	94,9	E
Условие	Время (дни)	Свободная кристаллическая форма Q		
		Цвет и внешний вид	Чистота, %	Кристаллическая форма
Начало	0	Белое твердое вещество	99,6	Q
40°C	7	Белое твердое вещество	99,5	Q
	14	Белое твердое вещество	99,4	Q
	30	Белое твердое вещество	99,1	Q
60°C	7	Белое твердое вещество	99,3	Q
	14	Белое твердое вещество	98,9	Q
	30	Белое твердое	98,5	Q

		вещество		
75% относительной влажности	7	Белое твердое вещество	99,6	Q
	14	Белое твердое вещество	99,6	Q
	30	Белое твердое вещество	99,6	Q
92,5% относительной влажности	7	Белое твердое вещество	99,6	Q
	14	Белое твердое вещество	99,6	Q
	30	Белое твердое вещество	99,5	Q
4500 люкс	7	Белое твердое вещество	99,5	Q
	14	Белое твердое вещество	98,8	Q
	30	Белое твердое вещество	93,9	Q
Условие	Время (дни)	Свободная кристаллическая форма U		
		Цвет и внешний вид	Чистота, %	Кристаллическая форма
Начало	0	Белое твердое вещество	99,7	U
40°C	7	Белое твердое вещество	99,5	U
	14	Белое твердое вещество	99,3	U
	30	Белое твердое вещество	98,8	U
60°C	7	Белое твердое вещество	98,9	U
	14	Белое твердое вещество	98,5	U
	30	Белое твердое вещество	97,5	U
75% относительной	7	Белое твердое вещество	99,6	U

влажности	14	Белое твердое вещество	99,7	U
	30	Белое твердое вещество	99,6	U
92,5% относительной влажности	7	Белое твердое вещество	99,7	U
	14	Белое твердое вещество	99,7	U
	30	Белое твердое вещество	99,6	U
4500 люкс	7	Белое твердое вещество	99,3	U
	14	Белое твердое вещество	99,3	U
	30	Белое твердое вещество	98,8	U

[0393] Заключение: эксперименты с влияющими факторами демонстрируют, что кристаллические формы D, E, Q и U соединения формулы (I) проявляют надлежащую физико-химическую стабильность в условиях высокой влажности 75% и 92,5%. При температуре 60°C и на свету наблюдается небольшое снижение чистоты, а кристаллические формы остаются неизменными.

[0394] **Пример 40. Долгосрочная стабильность / стабильность в условиях ускоренного старения кристаллических форм D, E, Q и U соединения формулы (I)**

[0395] Кристаллические формы D, E, Q и U соединения формулы (I) соответственно помещали в условия 25°C с относительной влажностью 60% и 40°C с относительной влажностью 75% для оценки их стабильности.

[0396] Таблица 27

	Условия хранения	Чистота	Чистота	Чистота	Чистота	Чистота	Кристаллическая форма
		, %	, %	, %	, %	, %	
Образец		Начало	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	D
	25°C, относительная влажность 60%	97,9	97,8	97,8	97,8	97,8	D
	40°C, относительная влажность 75%		97,8	97,8	97,7	97,6	D

[0397] Таблица 28

	Условия хранения	Чистота	Чистота	Чистота	Чистота,	Чистота,	Кристаллическая форма
		, %	, %	, %	%	%	
Образец		Начало	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	E
	25°C, относительная влажность 60%	97,9	97,9	97,8	97,8	97,8	E
	40°C, относительная влажность 75%		97,8	97,8	97,8	97,4	E

[0398] Таблица 29

	Условия хранения	Чистота, %	Кристаллическая форма				
		Начало	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	
Образец	25°C, относительная влажность 60%	99,6	99,5	99,5	99,5	99,4	Q
	40°C, относительная влажность 75%		99,5	99,4	99,4	99,1	Q

[0399] Таблица 30

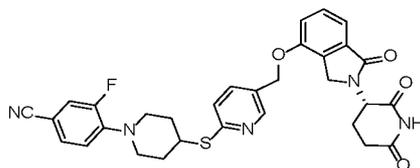
	Условия хранения	Чистота, %	Кристаллическая форма				
		Начало	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	
Образец	25°C, относительная влажность 60%	99,7	99,7	99,6	99,6	99,6	U
	40°C, относительная влажность 75%		99,7	99,6	99,6	99,5	U

[0400] Заключение: свободные кристаллические формы D, E, Q и U демонстрируют

надлежащую физическую и химическую стабильность при подвергании условиям тестирования долговременной стабильности или условиям тестирования стабильности в условиях ускоренного старения в течение шести месяцев.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

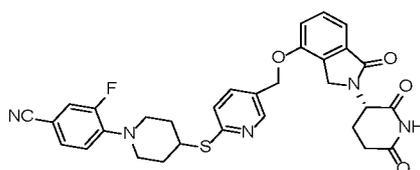
1. Кристаллическая форма А соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,765, 8,061, 9,925, 16,632, 17,900, 19,469 и 21,115, предпочтительно при 5,765, 7,465, 8,061, 9,925, 12,890, 15,085, 16,632, 17,900, 19,469 и 21,115, более предпочтительно при 5,765, 7,465, 8,061, 9,925, 11,674, 12,890, 14,270, 15,085, 16,632, 17,900, 18,715, 19,469 и 21,115; наиболее предпочтительно кристаллическая форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 2.

2. Кристаллическая форма В соединения формулы (I),

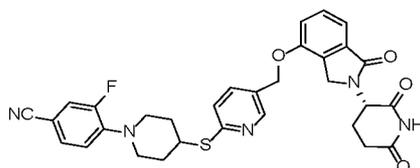


формула I,

где кристаллическая форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 4,977, 6,788, 10,047, 14,143, 15,684, 18,547 и 20,840, предпочтительно при 4,977, 6,788, 10,047, 14,143, 15,684, 18,547, 20,840, 24,096 и 25,505; более предпочтительно кристаллическая форма В характеризуется порошковой

рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 3.

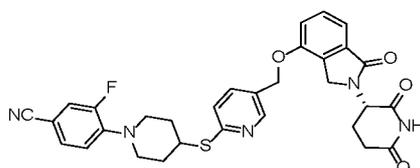
3. Кристаллическая форма С соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,653, 7,974, 9,989, 16,143, 17,860, 18,992 и 20,972, предпочтительно при 5,653, 7,974, 9,989, 11,505, 12,798, 14,265, 16,143, 17,860, 18,992 и 20,972, более предпочтительно при 3,533, 5,653, 7,974, 8,790, 9,989, 11,505, 12,798, 14,265, 15,277, 16,143, 17,860, 18,992 и 20,972; наиболее предпочтительно кристаллическая форма С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 4.

4. Кристаллическая форма D соединения формулы (I),

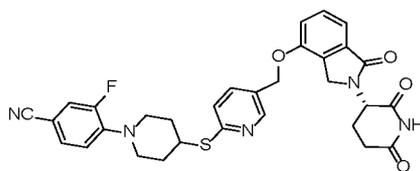


формула I,

где кристаллическая форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 6,831, 9,845, 13,453, 18,225, 20,117, 20,891 и 23,006, предпочтительно при 6,831, 9,845, 10,927, 13,453, 16,096, 18,225, 20,117, 20,891, 23,006

и 26,132; более предпочтительно кристаллическая форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 5.

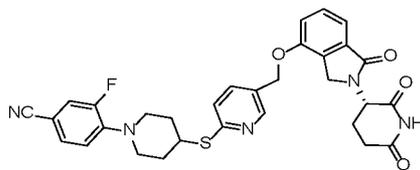
5. Кристаллическая форма E соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,864, 7,573, 8,087, 10,003, 16,444, 19,349 и 20,553, предпочтительно при 5,864, 7,573, 8,087, 10,003, 12,471, 15,165, 16,444, 17,432, 19,349 и 20,553, более предпочтительно при 5,864, 7,573, 8,087, 10,003, 11,701, 12,471, 15,165, 16,444, 17,432, 19,349, 20,553, 21,067 и 21,709; наиболее предпочтительно кристаллическая форма E характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 6.

6. Кристаллическая форма F соединения формулы (I),

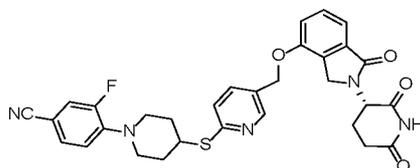


формула I,

где кристаллическая форма F характеризуется порошковой рентгеновской

дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,062, 7,820, 10,077, 14,231, 16,672, 18,586 и 20,435, предпочтительно при 5,062, 7,820, 10,077, 14,231, 15,192, 16,672, 18,586, 20,435, 21,868 и 25,442, более предпочтительно при 5,062, 7,820, 10,077, 14,231, 15,192, 16,672, 18,586, 20,435, 21,868, 24,193, 25,442, 26,303 и 28,629; наиболее предпочтительно кристаллическая форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 7.

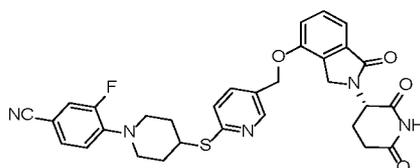
7. Кристаллическая форма G соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,999, 7,972, 9,951, 11,388, 17,812, 20,975 и 25,819, предпочтительно при 5,999, 7,396, 7,972, 8,637, 9,951, 11,388, 15,291, 17,812, 20,975 и 25,819, более предпочтительно при 5,999, 7,396, 7,972, 8,637, 9,951, 11,388, 12,763, 15,291, 17,812, 20,975, 23,408, 25,819 и 27,400; наиболее предпочтительно кристаллическая форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 8.

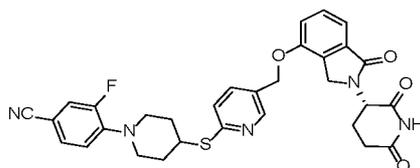
8. Кристаллическая форма H соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма H характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,758, 7,533, 9,901, 14,267, 16,420, 18,103 и 26,356, предпочтительно при 5,758, 7,533, 9,901, 14,267, 16,420, 18,103, 18,917, 20,489, 24,049 и 26,356, более предпочтительно при 5,758, 7,533, 9,901, 14,267, 16,420, 18,103, 18,917, 20,489, 21,563, 24,049 и 26,356; наиболее предпочтительно кристаллическая форма H характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 9.

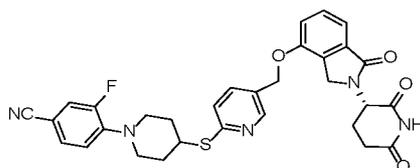
9. Кристаллическая форма I соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,294, 6,826, 7,564, 10,739, 13,699, 16,812 и 20,709; предпочтительно кристаллическая форма I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 10.

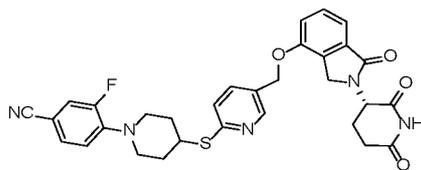
10. Кристаллическая форма J соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма J характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,041, 10,068, 16,424, 20,544, 21,190, 24,077 и 25,433, предпочтительно при 5,041, 8,212, 10,068, 14,101, 15,167, 16,424, 20,544, 21,190, 24,077 и 25,433, более предпочтительно при 5,041, 8,212, 10,068, 14,101, 15,167, 16,424, 20,544, 21,190, 22,036, 22,679, 24,077, 25,433 и 26,454; наиболее предпочтительно кристаллическая форма J характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 11.

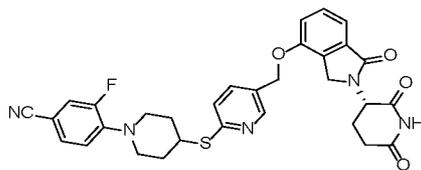
11. Кристаллическая форма K соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма K характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,156, 7,699, 10,339, 14,334, 16,203, 18,327 и 23,418, предпочтительно при 5,156, 7,699, 10,339, 14,334, 16,203, 18,327, 23,418, 25,348, 25,919 и 26,446; более предпочтительно кристаллическая форма K характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 12.

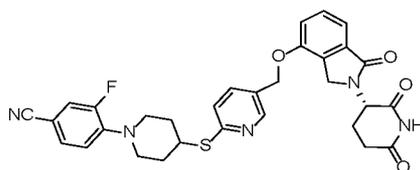
12. Кристаллическая форма L соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма L характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 4,932, 5,360, 9,831, 14,844, 18,244, 20,104 и 24,914, предпочтительно при 4,932, 5,360, 9,831, 10,753, 14,844, 16,369, 18,244, 20,104, 23,129 и 24,914; более предпочтительно кристаллическая форма L характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 13.

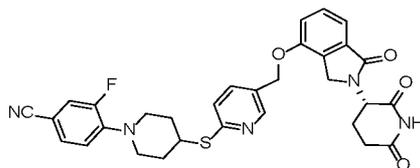
13. Кристаллическая форма M соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма M характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 14,959, 16,322, 18,410, 20,748, 22,067, 23,670 и 26,863, предпочтительно при 14,959, 16,322, 18,410, 20,748, 22,067, 23,670, 24,839, 25,873, 26,863 и 27,811, более предпочтительно при 14,959, 16,322, 18,410, 20,748, 22,067, 23,670, 24,322, 24,839, 25,873, 26,863 и 27,811; наиболее предпочтительно кристаллическая форма M характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 14.

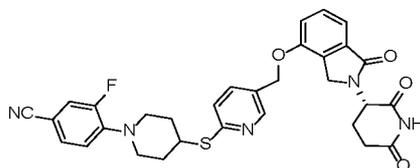
14. Кристаллическая форма N соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма N характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,028, 9,942, 10,900, 15,428, 18,410, 20,274 и 25,252, предпочтительно при 5,028, 7,671, 9,942, 10,900, 15,428, 16,560, 18,410, 20,274, 24,036 и 25,252, более предпочтительно при 5,028, 7,671, 9,942, 10,900, 12,677, 15,428, 16,560, 18,410, 20,274, 24,036, 25,252 и 26,385; наиболее предпочтительно кристаллическая форма N характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 15.

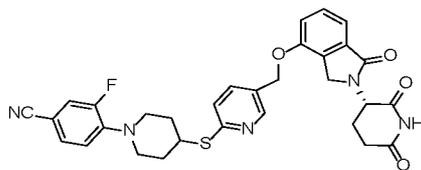
15. Кристаллическая форма O соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма O характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 11,796, 17,423, 18,081, 19,136, 21,707, 22,165 и 25,719, предпочтительно при 7,843, 11,796, 17,423, 18,081, 19,136, 21,707, 22,165, 24,412, 25,719 и 28,521, более предпочтительно при значениях угла дифракции 2θ , составляющих 7,843, 11,796, 15,455, 17,423, 18,081, 19,136, 21,055, 21,707, 22,165, 24,412, 25,719, 27,538 и 28,521; наиболее предпочтительно кристаллическая форма O характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 16.

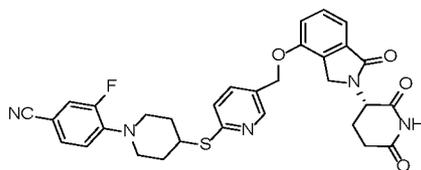
16. Кристаллическая форма Р соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма Р характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,359, 7,491, 10,786, 14,249, 16,527, 17,729 и 20,798, предпочтительно при 5,359, 7,491, 9,905, 10,786, 13,192, 14,249, 16,527, 17,729, 18,862 и 20,798, более предпочтительно при 5,359, 7,491, 9,905, 10,786, 13,192, 14,249, 16,527, 17,729, 18,862, 20,798, 23,799 и 26,555; наиболее предпочтительно кристаллическая форма Р характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 17.

17. Кристаллическая форма Q соединения формулы (I),

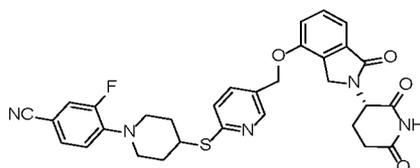


формула I,

где кристаллическая форма Q характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,038, 10,152, 15,850, 16,574, 18,892, 20,760 и 21,835, предпочтительно при 5,038, 10,152, 11,175, 15,850, 16,574, 18,892, 20,760, 21,835, 23,905 и 25,784, более предпочтительно при 5,038, 7,682, 10,152, 11,175, 14,218, 15,850, 16,574, 18,892, 20,760, 21,835, 23,905, 25,784 и 26,418; наиболее предпочтительно кристаллическая форма Q характеризуется порошковой рентгеновской

дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 18.

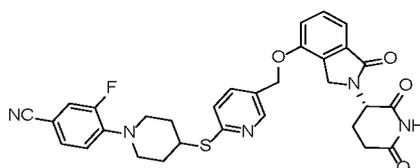
18. Кристаллическая форма U соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма U характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 14,155, 15,745, 17,314, 17,997, 18,838, 20,512 и 21,415, предпочтительно при 14,155, 15,745, 16,564, 17,314, 17,997, 18,838, 20,512, 21,415, 23,557 и 26,313, более предпочтительно при 7,657, 14,155, 15,745, 16,564, 17,314, 17,997, 18,838, 20,512, 21,415, 23,557, 25,711, 26,313 и 28,029; наиболее предпочтительно кристаллическая форма U характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 19.

19. Кристаллическая форма X соединения формулы (I),

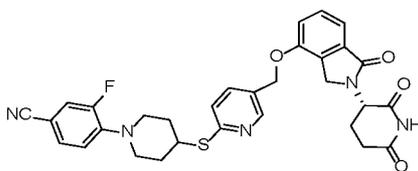


формула I,

где кристаллическая форма X характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 6,864, 9,873, 10,963, 13,801, 16,089, 18,006 и 20,929, предпочтительно при 6,864, 9,873, 10,963, 13,801, 16,089, 18,006, 20,929 и 26,203; более

предпочтительно кристаллическая форма X характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 20.

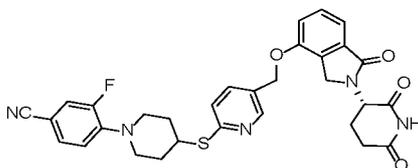
20. Кристаллическая форма Y соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма Y характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,676, 7,666, 14,260, 16,562, 18,020, 21,802 и 26,425, предпочтительно при 5,676, 7,666, 9,985, 12,634, 14,260, 16,562, 18,020, 21,802, 26,425 и 26,974, более предпочтительно при 5,676, 7,666, 9,985, 12,634, 14,260, 16,562, 18,020, 21,802, 24,051, 25,846, 26,425 и 26,974; наиболее предпочтительно кристаллическая форма Y характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 21.

21. Кристаллическая форма V соединения формулы (I),

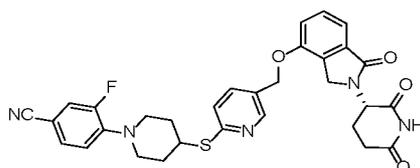


формула I,

где кристаллическая форма V характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,649, 6,154, 6,720, 11,651, 18,757, 19,813 и 23,948, предпочтительно при 5,649, 6,154, 6,720, 9,778, 11,651, 17,570, 18,757, 19,813, 23,948 и

26,995, более предпочтительно при 5,649, 6,154, 6,720, 9,778, 11,651, 13,576, 17,570, 18,757, 19,813, 21,905, 23,948, 25,825 и 26,995; наиболее предпочтительно кристаллическая форма V характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 22.

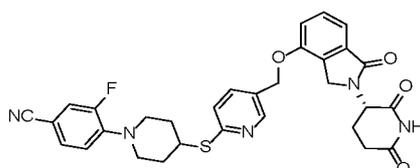
22. Кристаллическая форма R соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма R характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 5,534, 7,611, 10,033, 15,782, 17,101, 19,017 и 20,567, предпочтительно при 5,534, 7,611, 10,033, 11,857, 12,737, 15,782, 17,101, 19,017, 20,567 и 23,692, более предпочтительно при 5,534, 7,611, 10,033, 11,148, 11,857, 12,737, 14,179, 15,782, 17,101, 19,017, 20,567, 21,871 и 23,692; наиболее предпочтительно кристаллическая форма R характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 23.

23. Кристаллическая форма S соединения формулы (I),

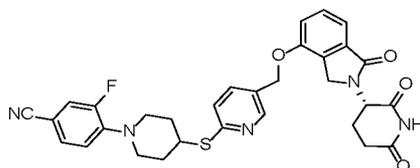


формула I,

где кристаллическая форма S характеризуется порошковой рентгеновской

дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 6,576, 9,082, 10,921, 13,592, 19,965, 21,403 и 24,207, предпочтительно при 6,576, 9,082, 10,921, 13,592, 16,805, 19,965, 21,403, 24,207, 25,662 и 27,457, более предпочтительно при 6,576, 7,890, 9,082, 10,921, 13,592, 15,043, 16,805, 19,965, 21,403, 24,207, 25,662, 26,537 и 27,457; наиболее предпочтительно кристаллическая форма S характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 24.

24. Кристаллическая форма T соединения формулы (I),



формула I,

где кристаллическая форма T характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , содержащей характеристические пики при 6,915, 9,177, 9,984, 11,012, 13,595, 16,156 и 20,138, предпочтительно при 6,915, 9,177, 9,984, 11,012, 13,595, 15,174, 16,156, 20,138, 24,261 и 26,391, более предпочтительно при 6,915, 9,177, 9,984, 11,012, 13,595, 15,174, 16,156, 18,509, 20,138, 22,954, 24,261, 26,391 и 27,514; наиболее предпочтительно кристаллическая форма T характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной с использованием угла дифракции 2θ , как показано на фигуре 25.

25. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-24, где угол 2θ характеризуется диапазоном погрешности, составляющим $\pm 0,20$.

26. Фармацевтическая композиция, полученная из кристаллической формы по любому из пп. 1-25.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-25 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

28. Способ получения фармацевтической композиции, включающий стадию смешивания кристаллической формы по любому из пп. 1-25 с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

29. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-25, композиции по п. 26 или п. 27 или композиции, полученной посредством способа по п. 28, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с белком CRBN.

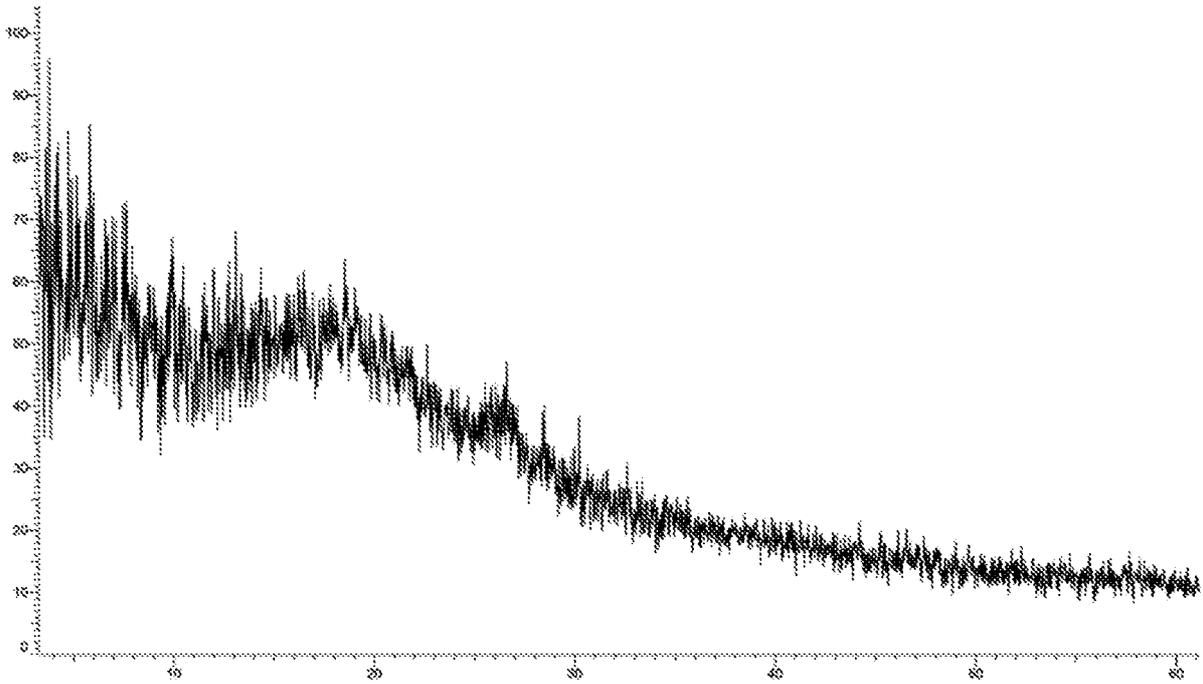
30. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-25, композиции по п. 26 или п. 27 или композиции, полученной посредством способа по п. 28, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения и/или предупреждения рака, состояния, связанного с ангиогенезом, боли, дегенерации желтого пятна или родственного синдрома, заболевания кожи, заболевания легких, заболевания, связанного с асбестом, паразитарного заболевания, заболевания, которое представляет собой иммунодефицит, заболевания ЦНС, повреждения ЦНС, атеросклероза или родственного состояния, нарушения сна или родственного состояния, инфекционного заболевания, гемоглобинопатии или родственного состояния или состояния, связанного с TNF α ; предпочтительно применение в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения и/или предупреждения рака или повреждения ЦНС.

31. Применение по п. 30, где рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, миеломы, лимфомы, меланомы, рака кожи, рака печени, рака почки, рака легкого, рака носоглотки, рака желудка, рака пищевода, колоректального рака, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, хорионической эпителиомы, рака поджелудочной железы, истинной полицитемии, опухоли у детей, рака шейки матки, рака яичника, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака уротелия, опухоли мочеточника, рака предстательной железы, семиномы, опухоли яичка, опухоли головы и шеи, плоскоклеточной карциномы

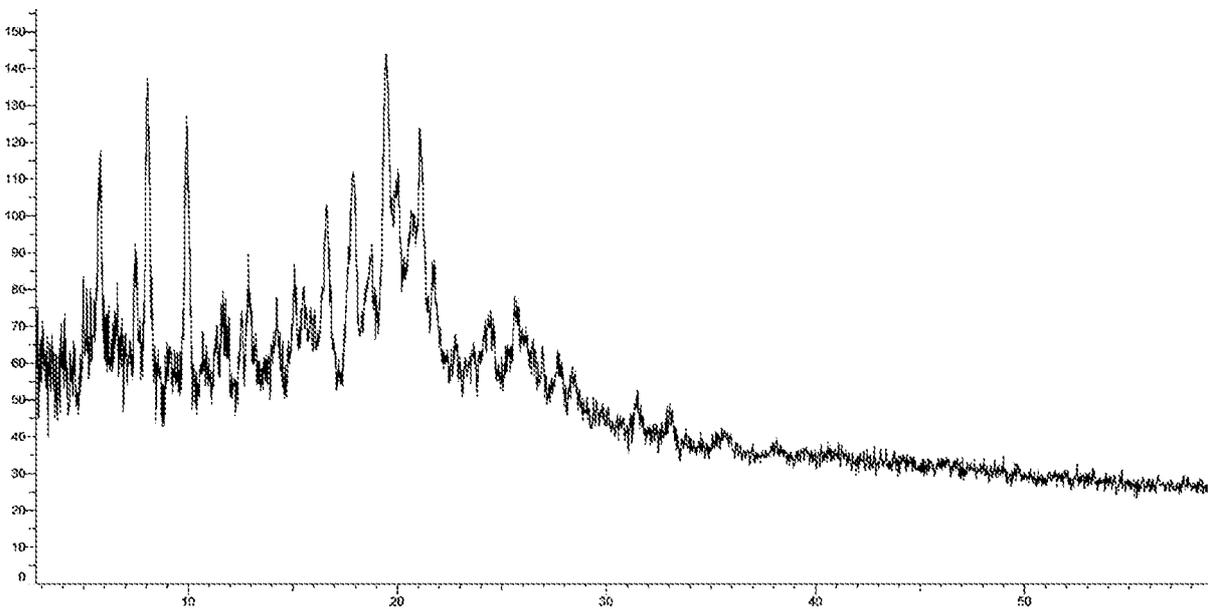
головы и шеи, рака эндометрия, рака щитовидной железы, саркомы, остеомы, нейробластомы, нейроэндокринного рака, опухоли головного мозга, рака ЦНС, астроцитомы и глиомы; при этом предпочтительно рак печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному; колоректальный рак представляет собой рак толстой кишки или рак прямой кишки; саркома представляет собой остеосаркому или саркому мягких тканей; и глиома представляет собой глиобластому.

32. Применение по п. 30, где миелома представляет собой множественную миелому (ММ) и миелодиспластический синдром (MDS); предпочтительно множественная миелома является рецидивирующей, трудно поддающейся или устойчивой к лечению.

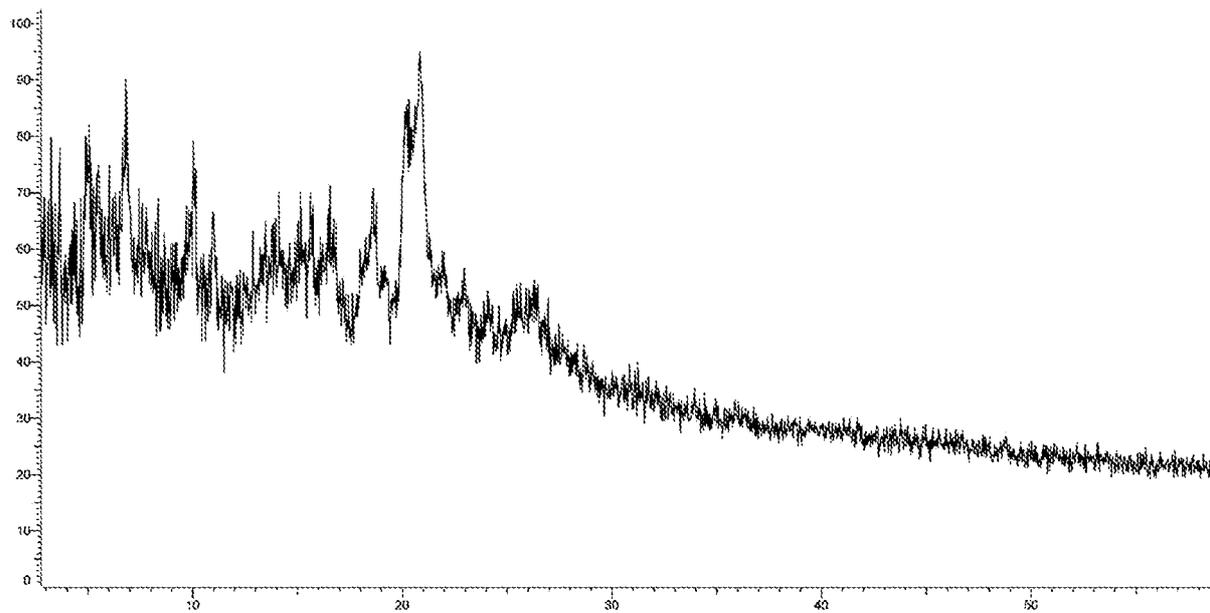
33. Применение по п. 32, где множественная миелома является трудно поддающейся или устойчивой к лечению леналидомидом или помалидомидом.



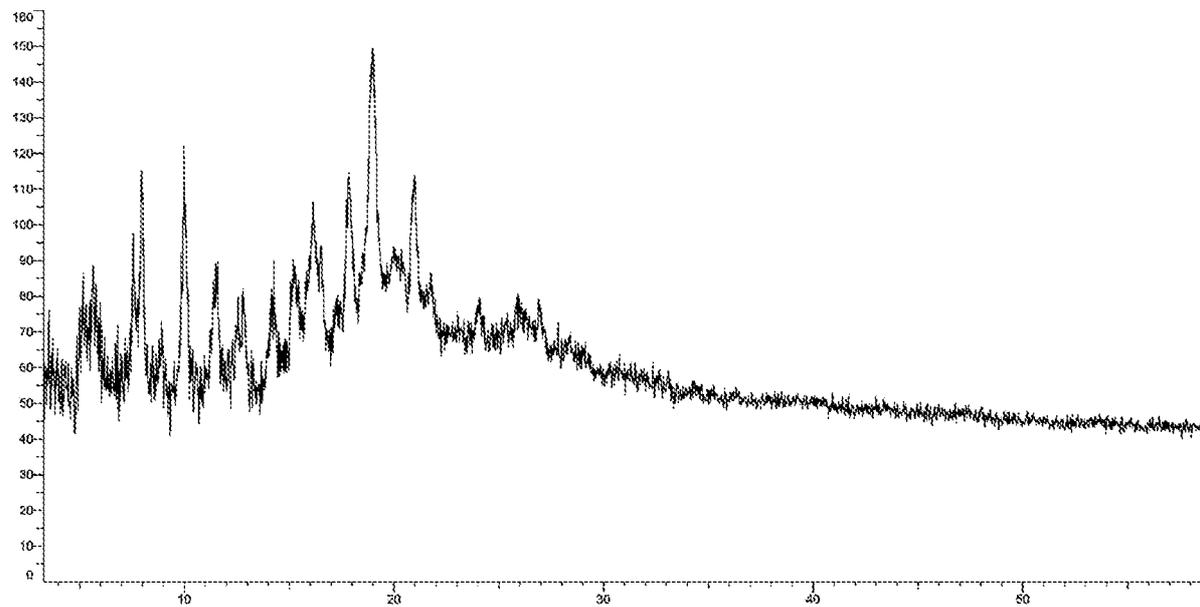
Фигура 1



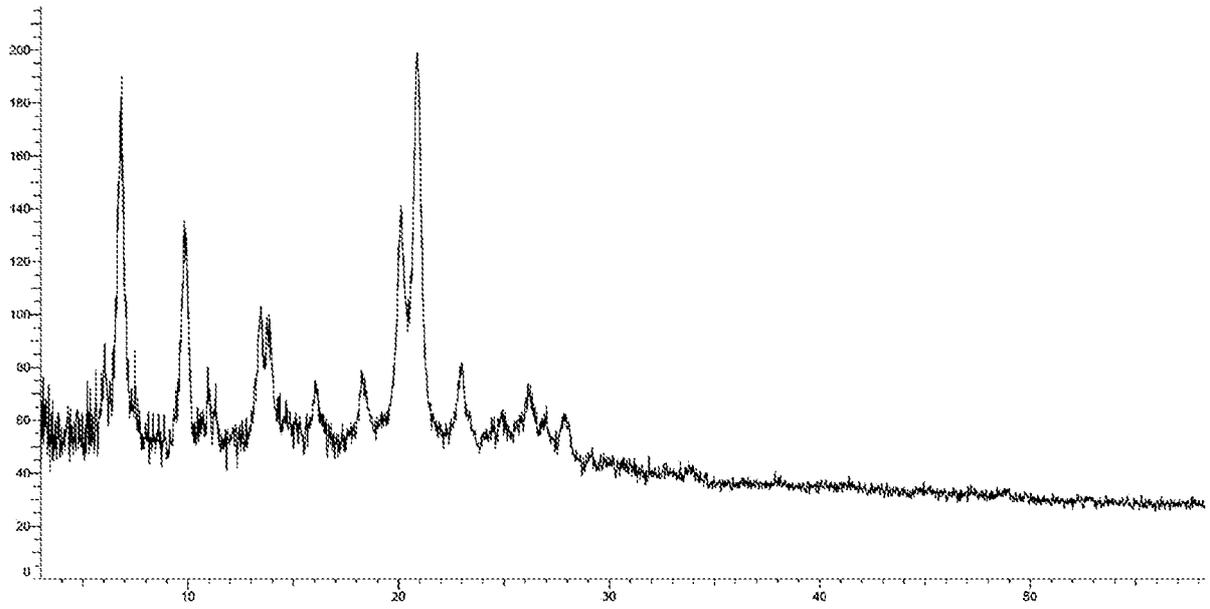
Фигура 2



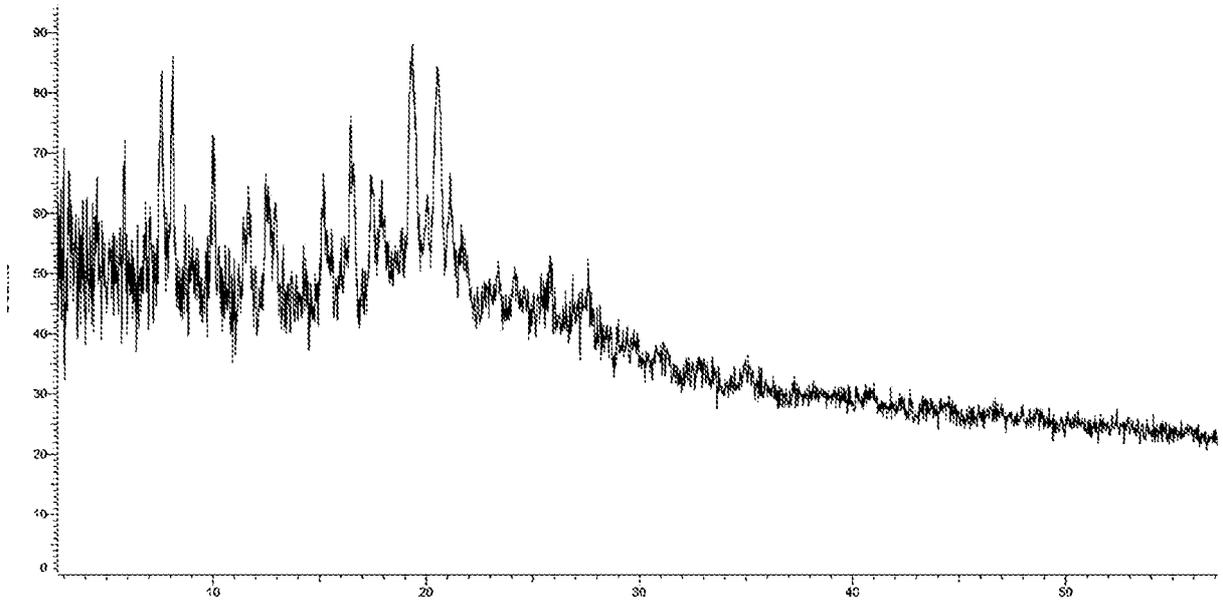
Фигура 3



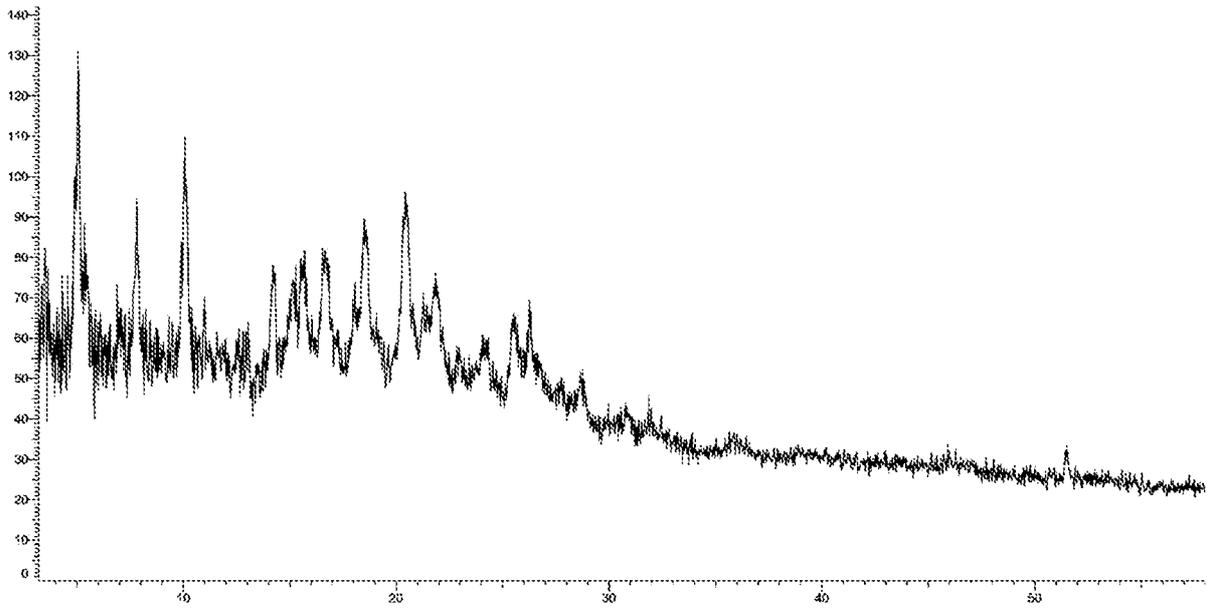
Фигура 4



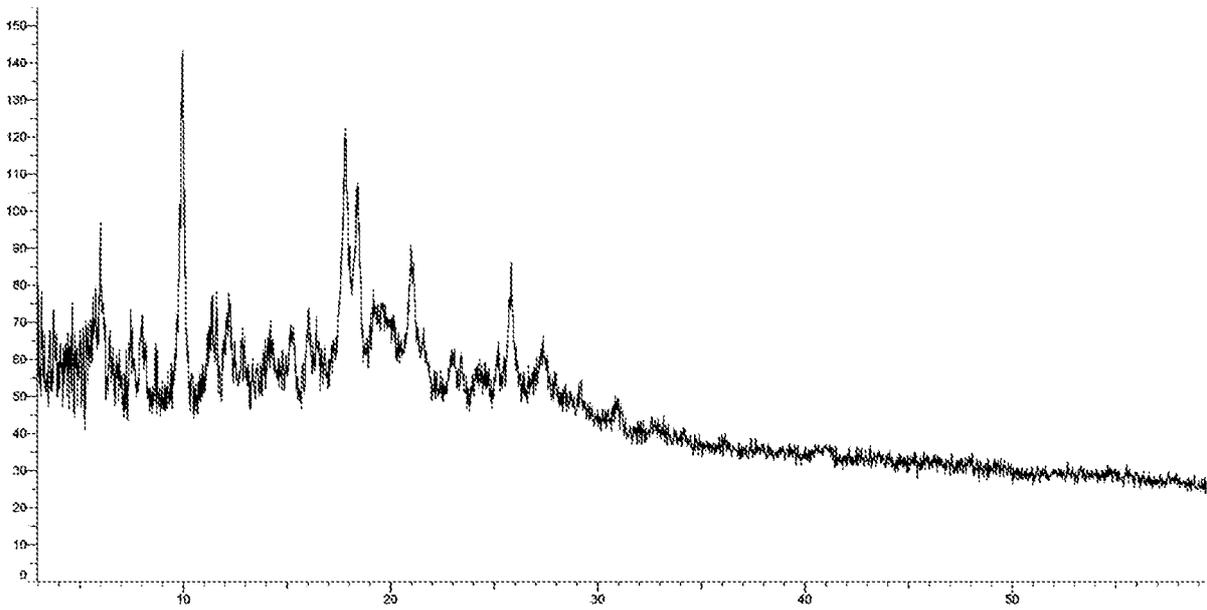
Фигура 5



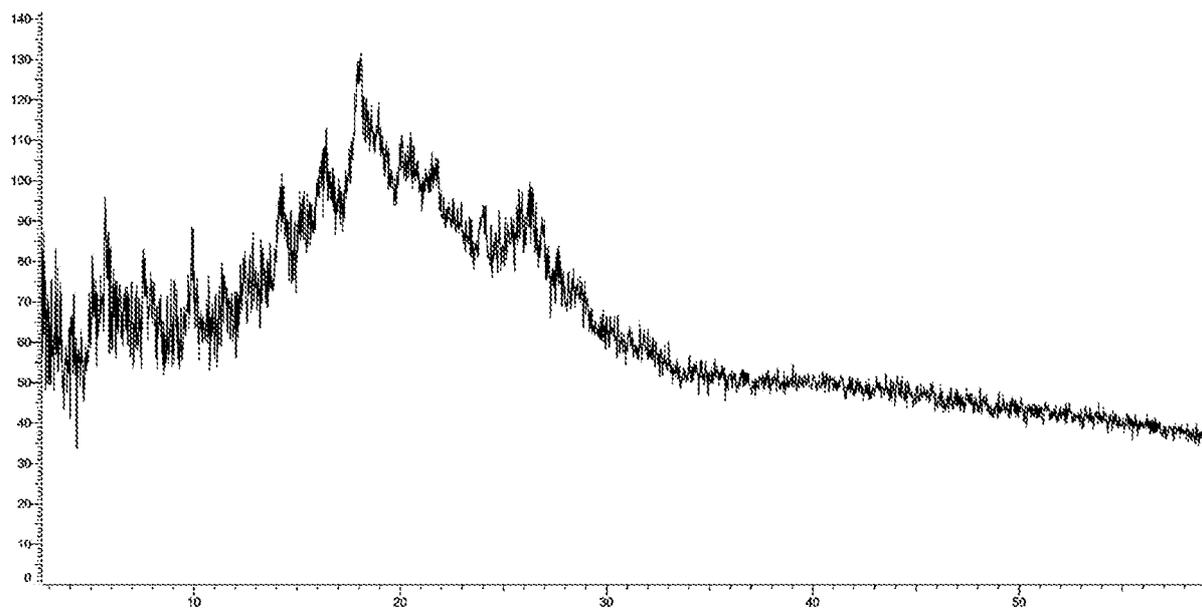
Фигура 6



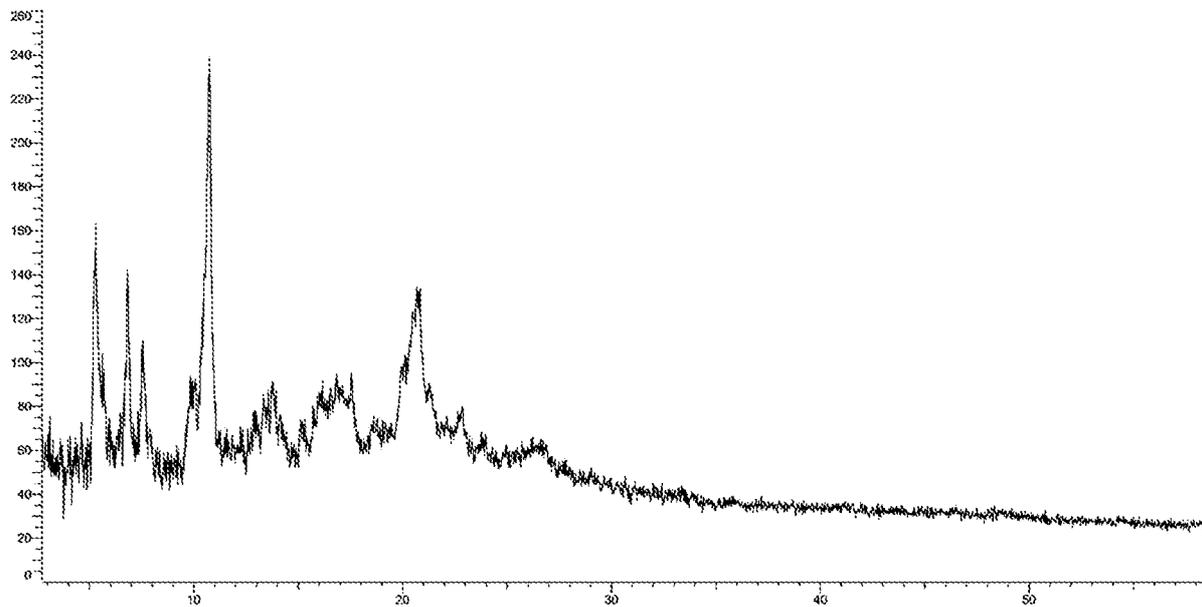
Фигура 7



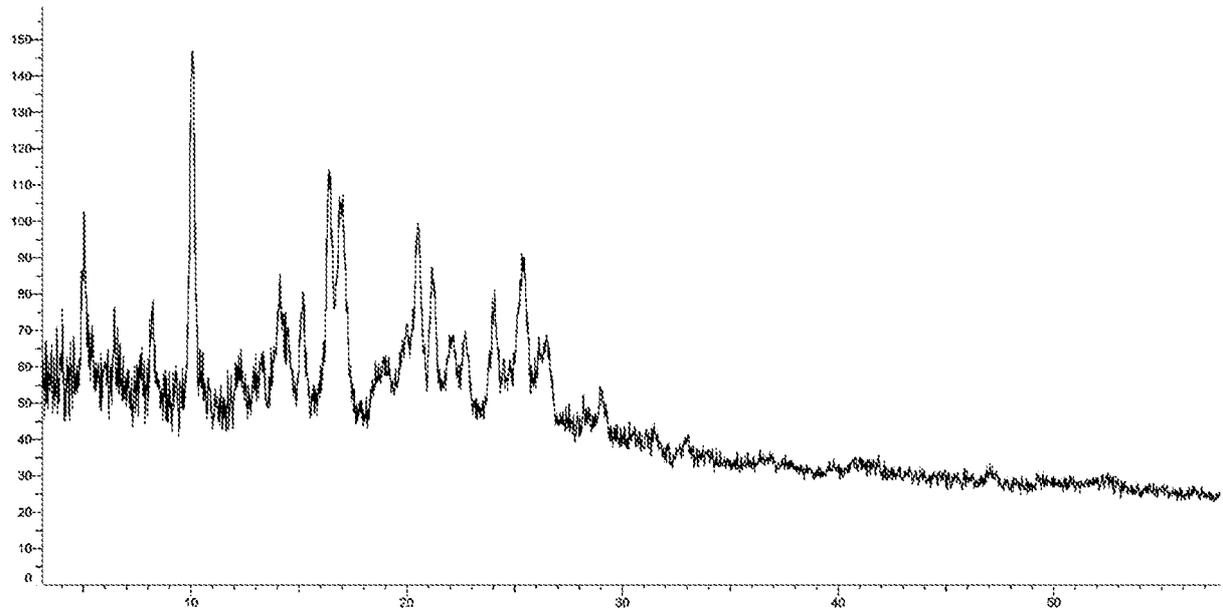
Фигура 8



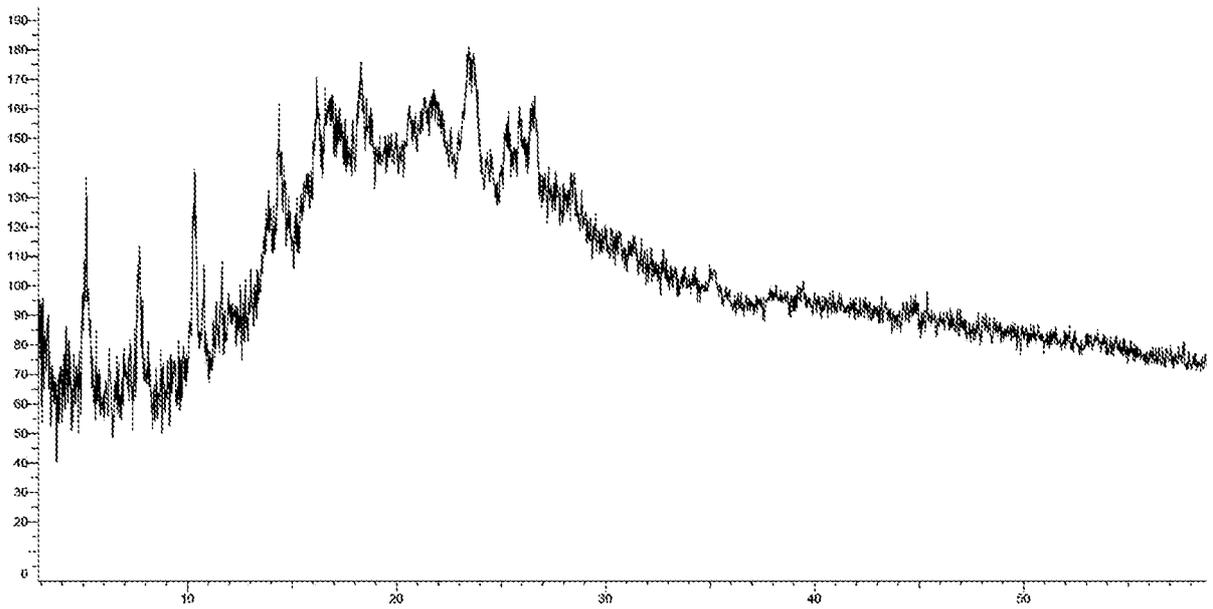
Фигура 9



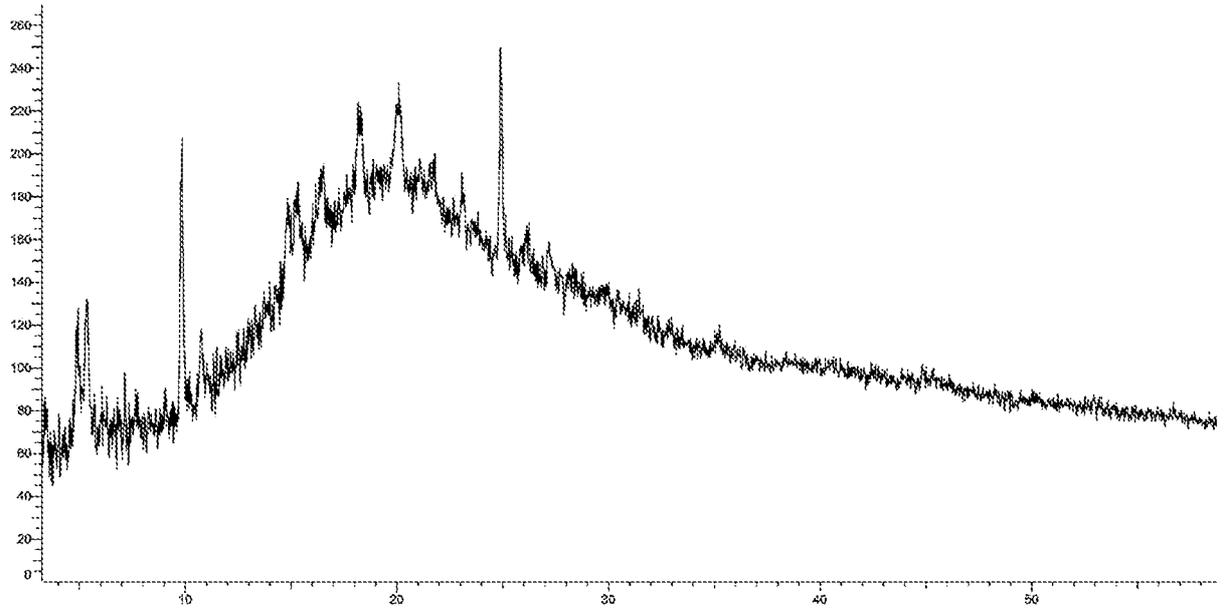
Фигура 10



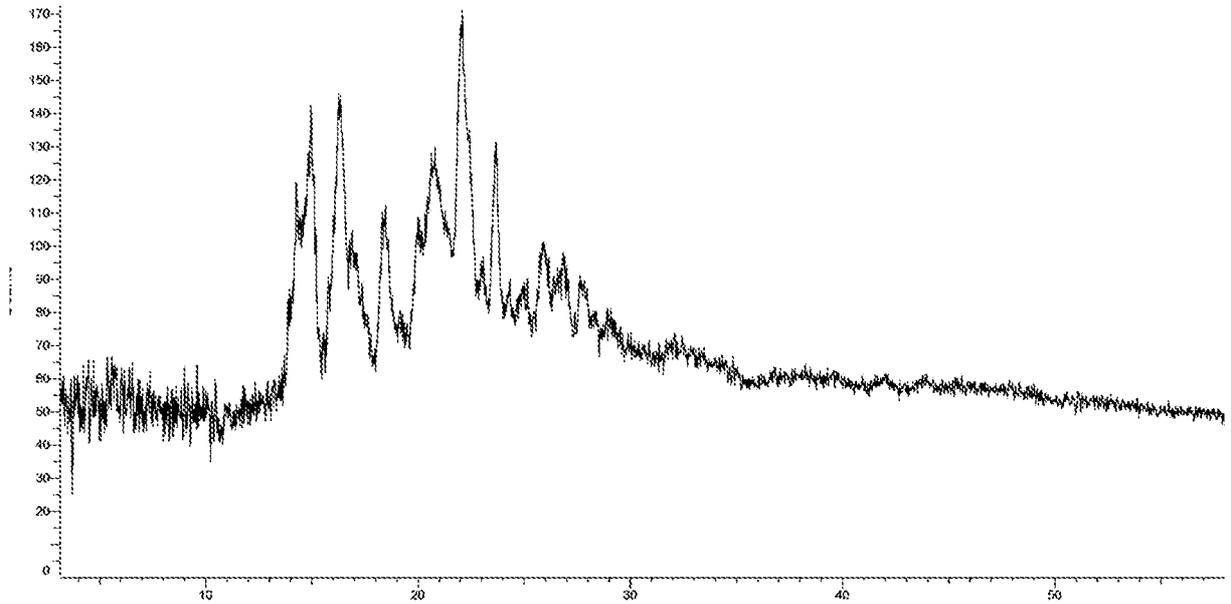
Фигура 11



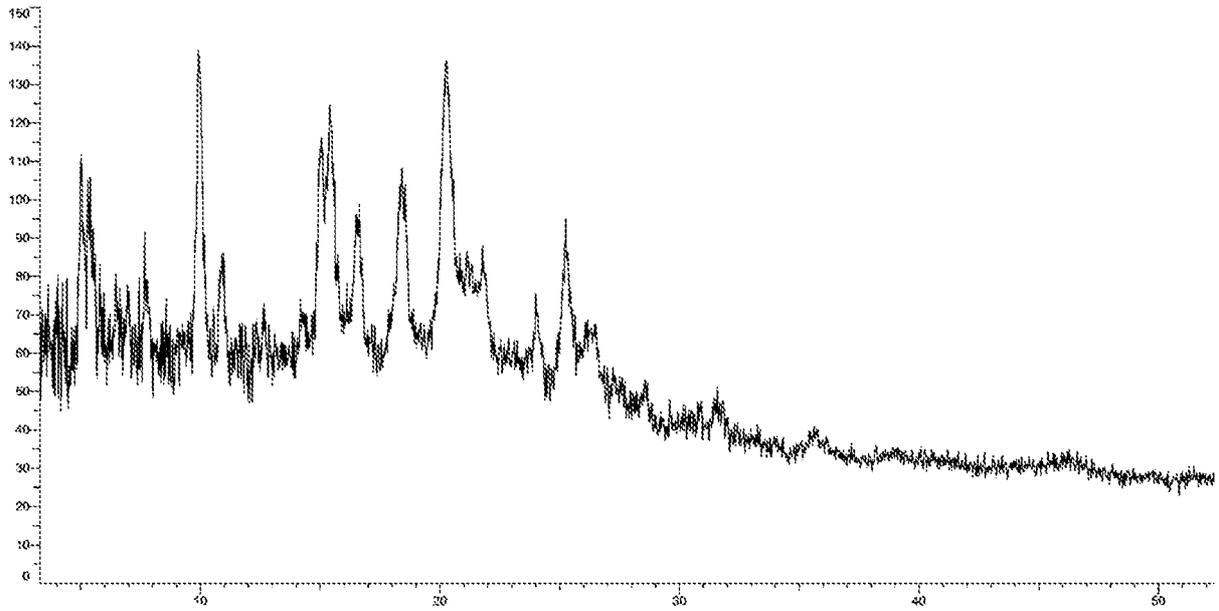
Фигура 12



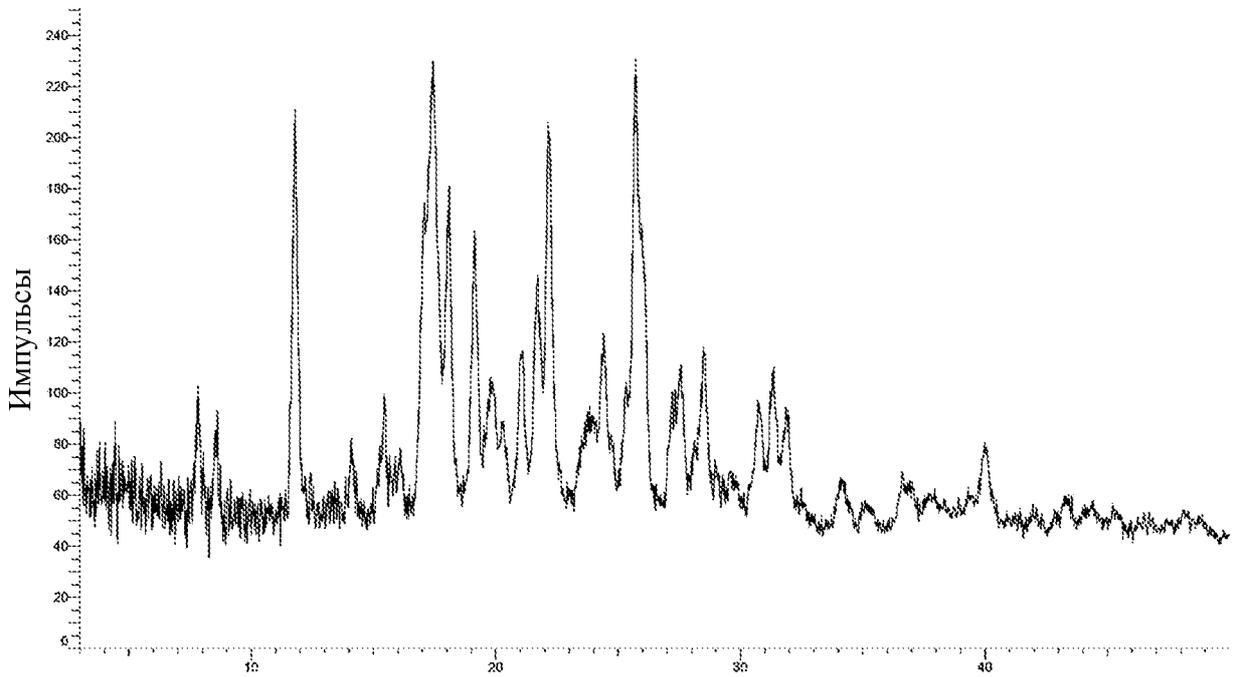
Фигура 13



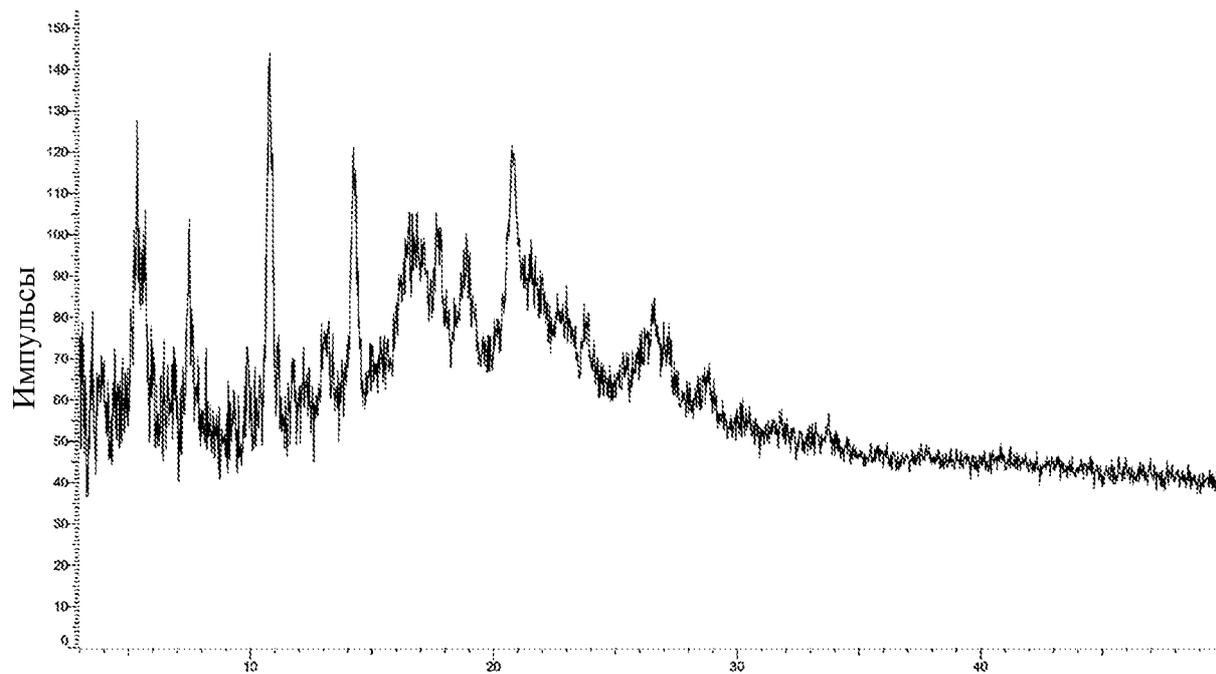
Фигура 14



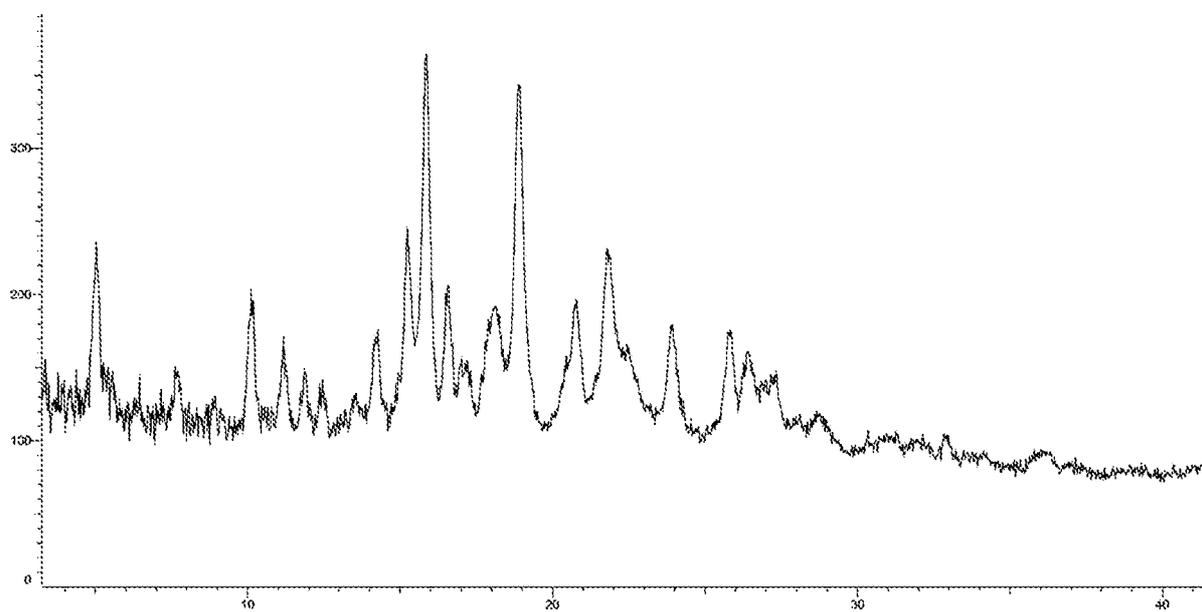
Фигура 15



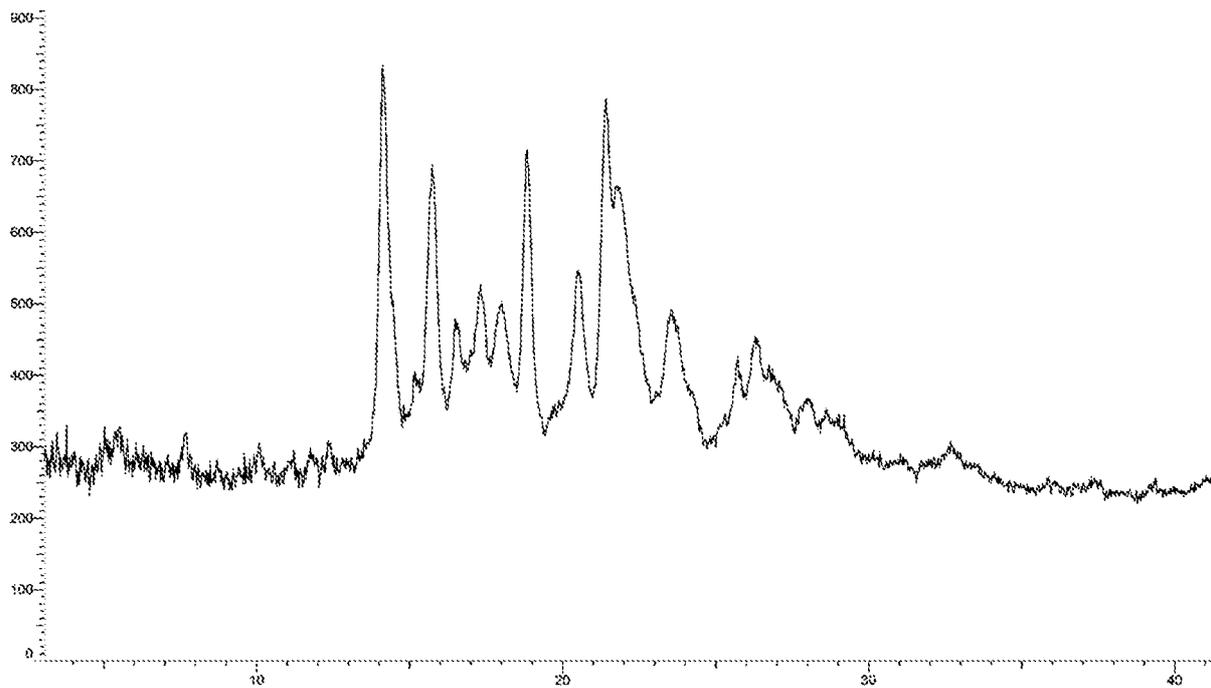
Фигура 16



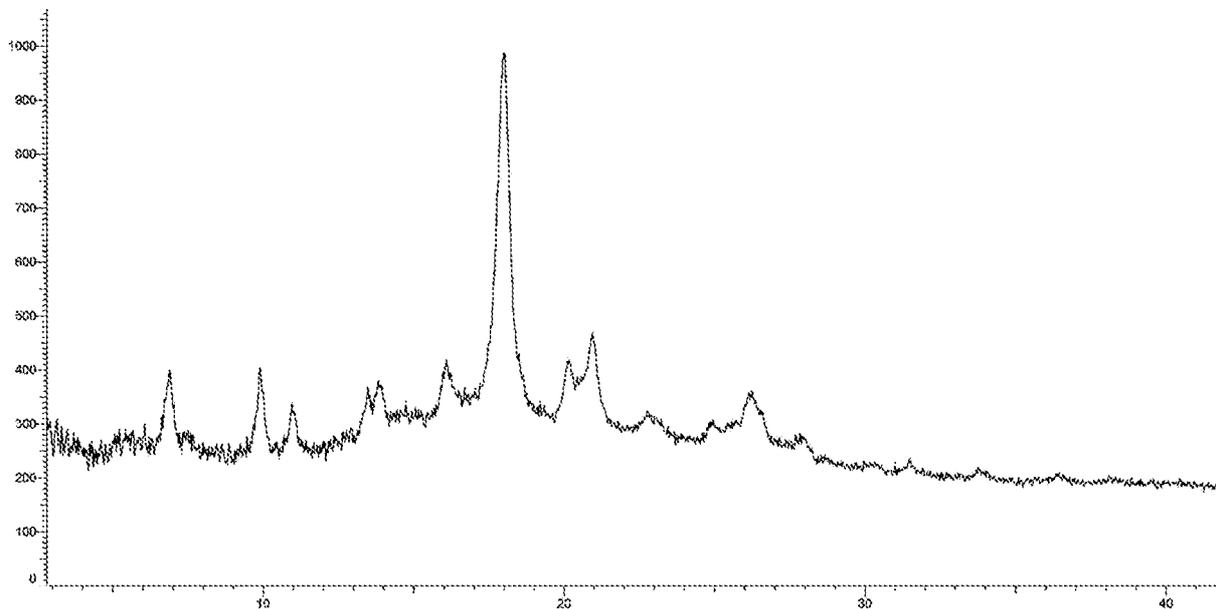
Фигура 17



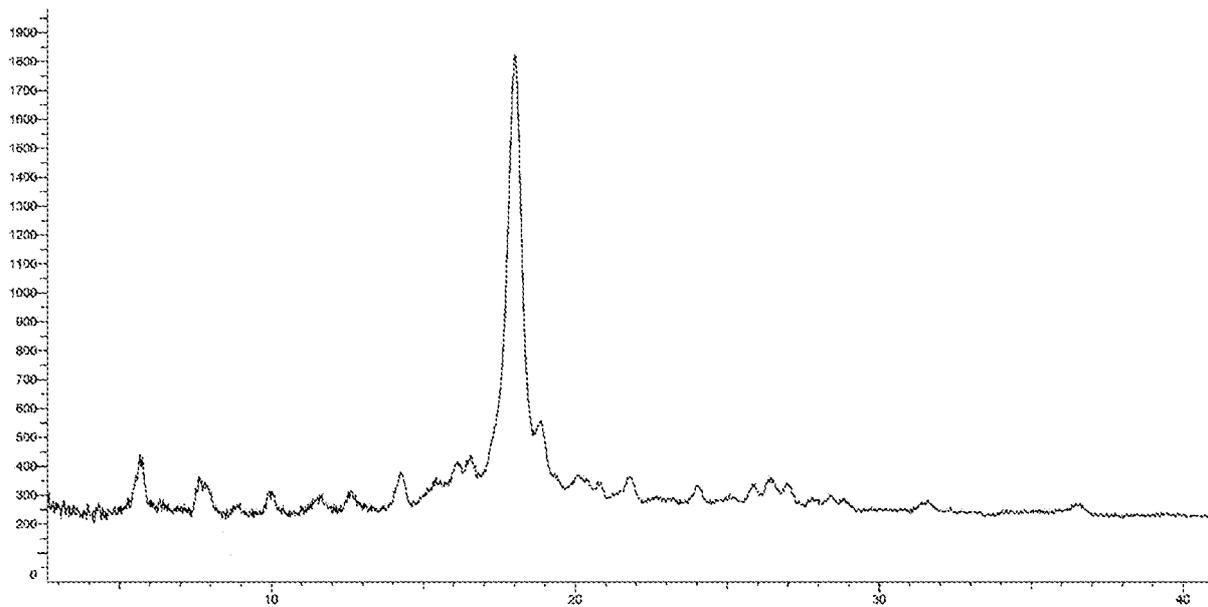
Фигура 18



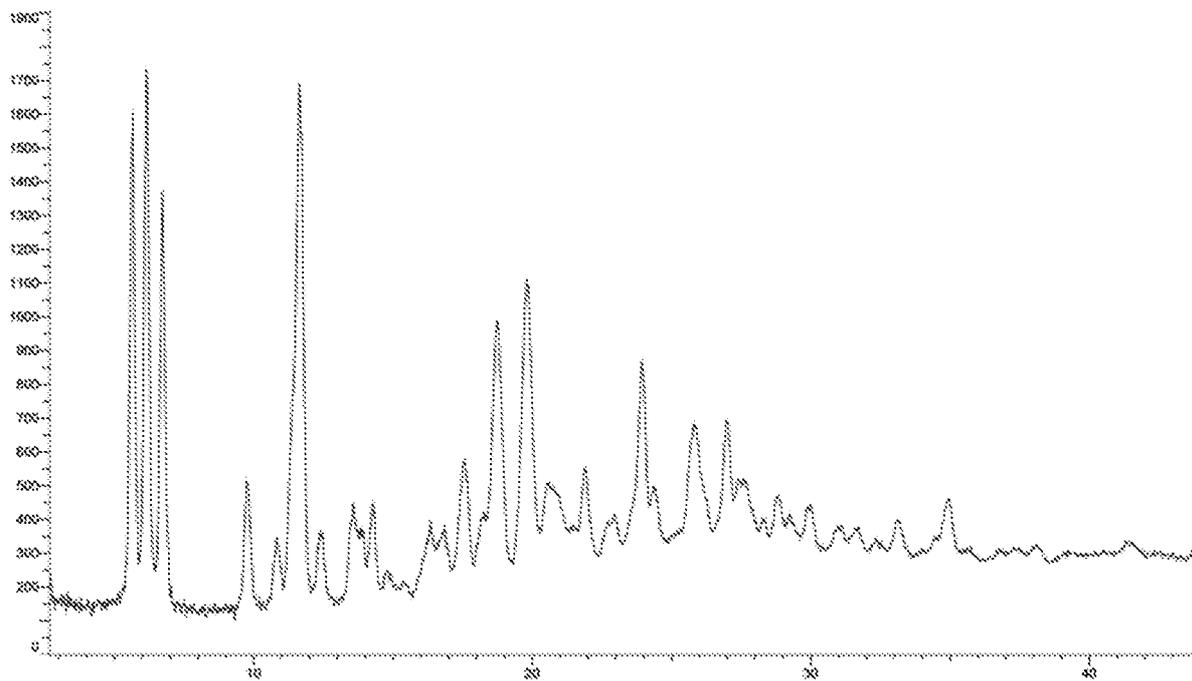
Фигура 19



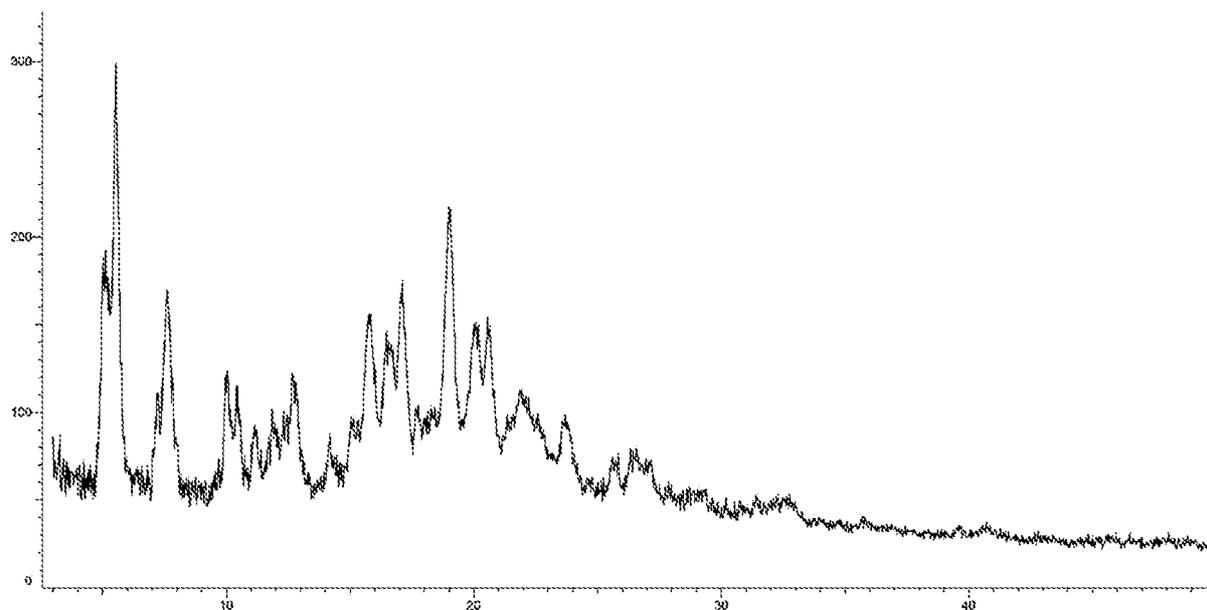
Фигура 20



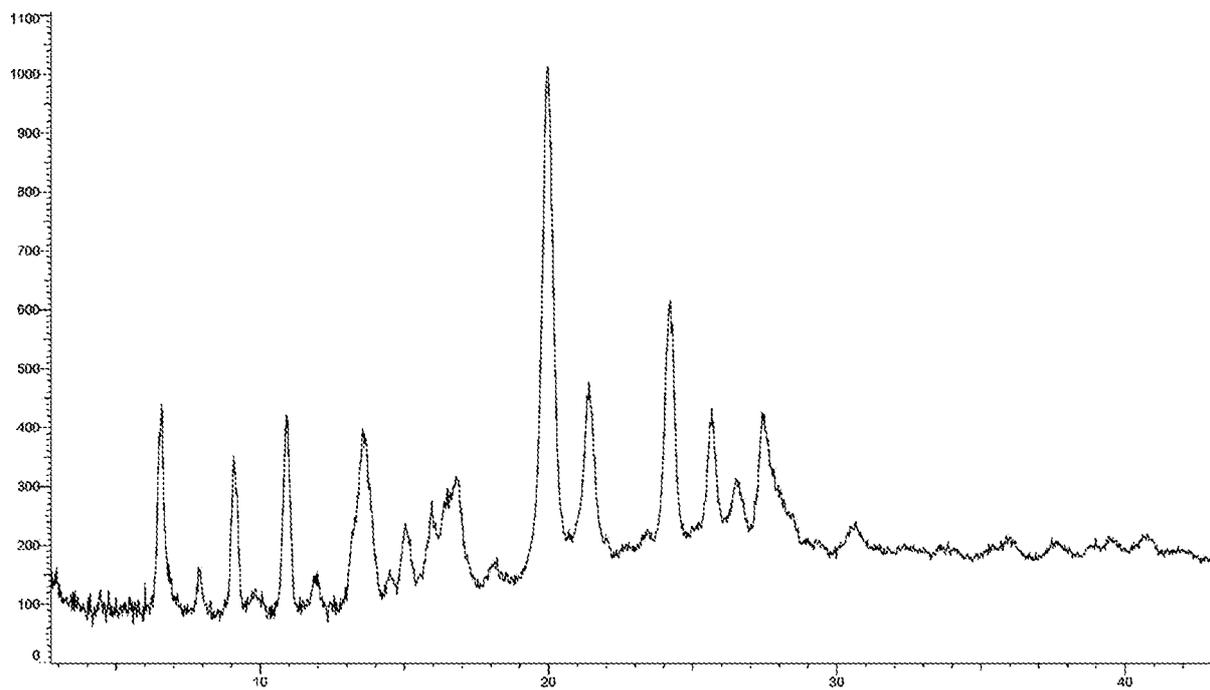
Фигура 21



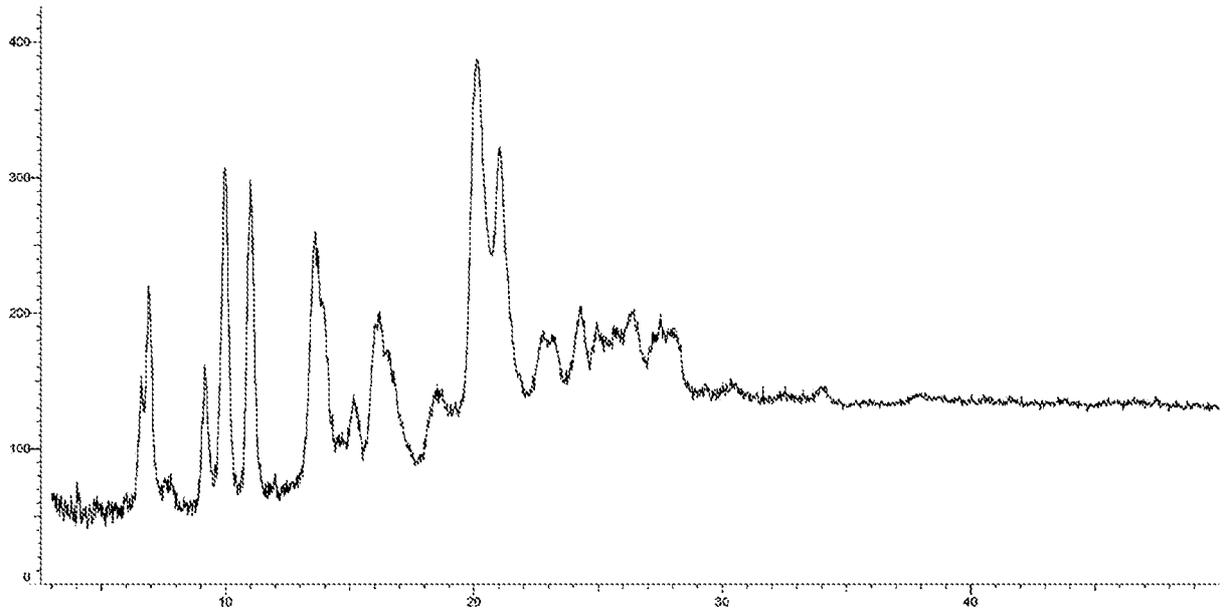
Фигура 22



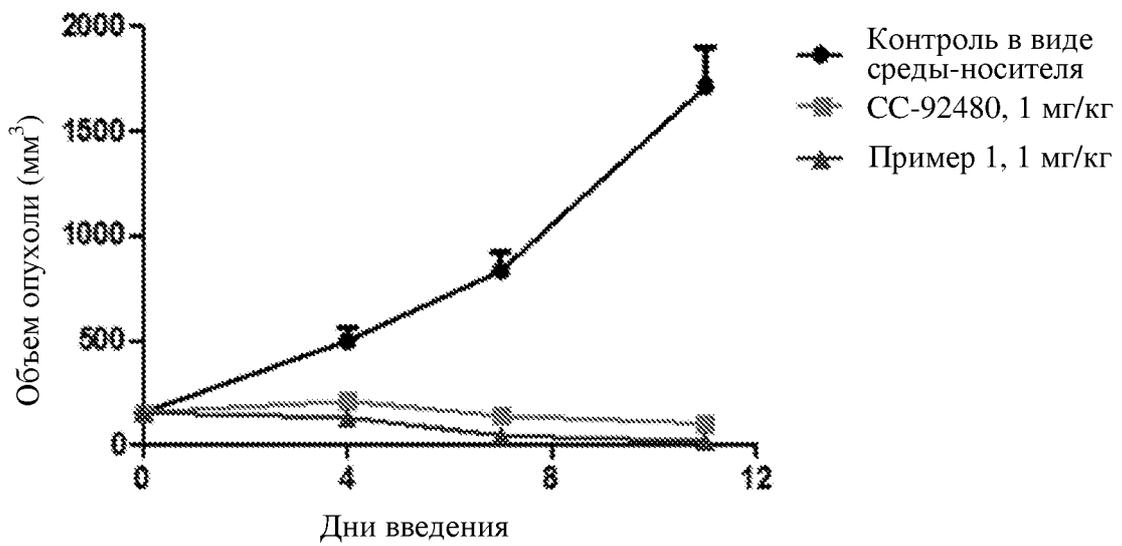
Фигура 23



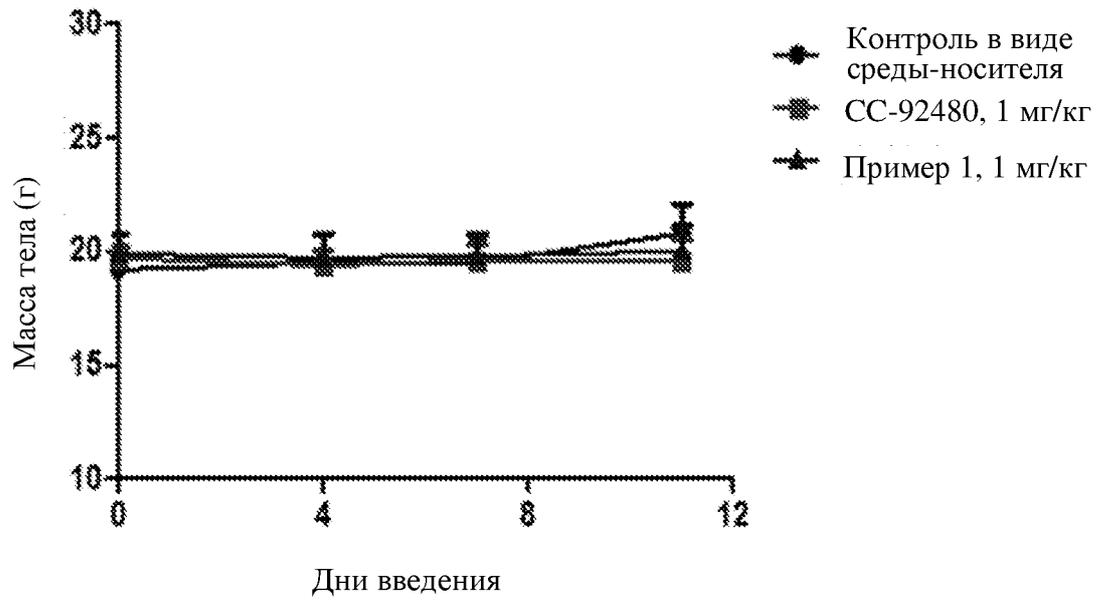
Фигура 24



Фигура 25



Фигура 26



Фигура 27