



MD/EP 3788047 T2 2025.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3788047** (13) **T2**

(51) Int. Cl: *C07D 471/14* (2006.01.01)
A61K 31/519 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT**

| | |
|--|--|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0216</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.05.03</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19724676.2, 2019.05.03</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3788047, 2021.03.10</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201862667166 P; 201962815539 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.05.04; 2019.03.08</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US; US</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2025, 2025.03.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 36/2024, 2024.09.04</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2021, 2021.03.31</p> |
| <p>(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(72) Inventatori: BURN Timothy C., US; LIU Phillip C., US; FRIETZE William, US; JIA Zhongjiang, US; TAO Ming, US; WANG Dengjin, US; ZHOU Jiacheng, US; LI Qun, US</p> <p>(73) Titular: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p> | |

(54) **Forme solide ale unui inhibitor al FGFR și procedee de preparare a acestuia**

(57) **Rezumat:**

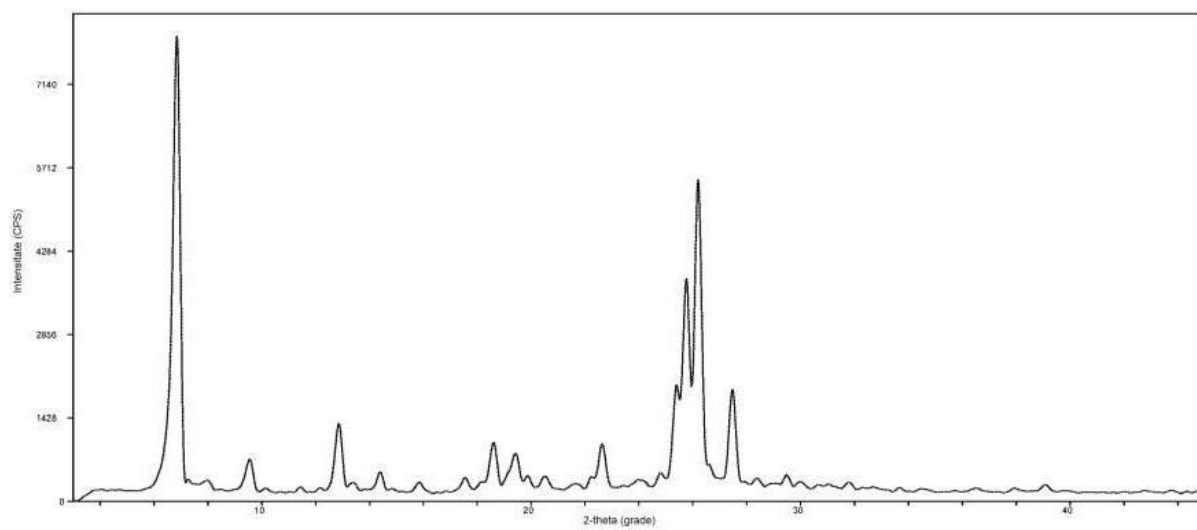
Prezenta divulgare se referă la 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-onă, forme solide și polimorfe ale acesteia, metode de preparare a acesteia și intermediari în prepararea acesteia, care sunt utili în tratamentul bolilor mediate sau asociate cu FGFR, cum este cancerul.

Revendicări: 13

Figuri: 84

MD/EP 3788047 T2 2025.03.31

FIG. 1



Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Această aplicație se referă la utilizarea unui inhibitor al receptorilor factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR), în tratamentul sindromului mieloproliferativ 8p11.

FUNDAMENTALUL INVENȚIEI

10 Receptorii factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR) sunt receptori tirozin kinaze care se leagă la liganzii factorului de creștere a fibroblastelor (FGF). Există patru proteine FGFR (FGFR1-4) care sunt capabile să lege liganzi și sunt implicate în reglarea multor procese fiziologice, inclusiv dezvoltarea țesuturilor, angiogeneza, vindecarea rănilor și reglarea metabolică. La legarea ligandului, receptorii suferă dimerizare și fosforilare conducând la stimularea activității protein kinazei și recrutarea multor proteine de andocare intracelulare. Aceste interacțiuni facilitează activarea unei serii de căi de semnalizare intracelulară, inclusiv Ras-MAPK, AKT-PI3K și fosfolipaza C, care sunt importante pentru creșterea, proliferarea și supraviețuirea celulară (Revizuit în Eswarakumar și colab. Recenzii de citokine și factori de creștere, 2005). Activarea aberantă a acestei căi, fie prin supraexprimarea liganzilor FGF sau FGFR, fie activarea mutațiilor în FGFR poate duce la dezvoltarea tumorii, progresia și rezistența la terapiile convenționale pentru cancer. În cancerul uman, au fost descrise modificări genetice, inclusiv amplificarea genelor, translocații cromozomiale și mutații somatice care duc la activarea receptorului independent de ligand. Secvențierea ADN-ului la scară largă a mii de probe tumorale a arătat că componentele căii FGFR sunt printre cele mai frecvent mutate în cancerul uman. Multe dintre aceste mutații activatoare sunt identice cu mutațiile germinale care duc la sindroame de displazie scheletică. Mecanismele care duc la semnalizarea aberantă dependentă de ligand în boala umană includ supraexprimarea FGF-urilor și modificări în splicing-ul FGFR care conduc la receptori cu abilități mai promiscue de legare a ligandului (Revizuit în Knights și Cook, Farmacologie și Terapeutică, 2010; Turner și Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Prin urmare, dezvoltarea inhibitorilor care vizează FGFR poate fi utilă în tratamentul clinic al bolilor care au activitate crescută a FGF sau FGFR.

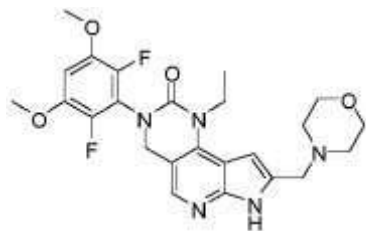
25 Tipurile de cancer în care sunt implicate FGF/FGFR includ, dar nu se limitează la: carcinoame (de exemplu, la vezică urinară, sân, col uterin, colorectal, endometrial, gastric, cap și gât, rinichi, ficat, plămân, ovarian, prostată); afecțiuni maligne hematopoietice (de exemplu, mielom multiplu, limfom limfocitar cronic, leucemie cu celule T adulte, leucemie mielogenă acută, limfom non-Hodgkin, neoplasme mieloproliferative și Macroglubulinemia Waldenstrom); și alte neoplasme (de exemplu, glioblastom, melanom și rabdosarcom). În plus față de rolul în neoplasmele oncogene, activarea FGFR a fost, de asemenea, implicată în tulburările scheletice și ale condrocitelor, inclusiv, dar fără a se limita la, sindroame de acrondroplazie și craniosinostoză.

35 Axa de semnalizare FGFR4-FGF19, în mod specific, a fost implicată în patogeneza unui număr de cancere, inclusiv carcinomul hepatocelular (Heinzle și colab., Cur. Pharm. Des. 20 2014:2881). S-a demonstrat că expresia ectopică a FGF19 la șoarecii transgenici conduce la formarea tumorii în ficat și s-a descoperit că un anticorp neutralizant care leagă FGF19 inhibă creșterea tumorii la șoareci. În plus, supraexprimarea FGFR4 a fost observată în mai multe tipuri de tumori, inclusiv carcinomul hepatocelular, cancerul colorectal, mamar, pancreatic, de prostată, pulmonar și tiroidian. În plus, mutații activatoare ale FGFR4 au fost raportate în rabdomiosarcom (Taylor și colab. JCI 2009,119:3395).

40 Inhibitori FGFR sunt în prezent dezvoltați pentru tratamentul cancerului. De exemplu, molecula 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4, 7-tetrahidro-2Hpirolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-onă și alți inhibitori cu molecule mici ai FGFR sunt raportați în, de xemplu, Publicațiile Brevetelor SUA Nr: 2012/0165305; 2014-0045814; 2013-0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449; și 2016-0244450. În consecință, este nevoie de noi forme solide de molecule care inhibă FGFR pentru prepararea formulărilor și formelor de dozare utile farmaceutic cu proprietăți adecvate legate, de exemplu, de facilitarea fabricării de produse medicamentoase sigure, eficiente și de înaltă calitate.

REZUMATUL INVENȚIEI

50 Invenția furnizează un compus pentru utilizare în tratarea neoplasmelor mieloidel/limfoide la un pacient care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul 1 având formula:



Compusul 1.

în care neoplasmalele mieloide/limfoide este

sindrom mieloproliferativ 8p11.

Sunt furnizate aici forme solide de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-onă ("Compusul 1") pentru

utilizare conform invenției. Sunt furnizate aici de asemenea compoziții farmaceutice, care includ formele solide cum s-a descris aici, și unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic sau excipienți, pentru utilizare conform invenției.

Procedee pentru prepararea 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-unei și a formelor solide ale ei sunt descrise aici.

De asemenea, sunt descriși aici intermediari utili pentru prepararea 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-unei și formelor solide ale ei.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1 prezintă un tipar de difracție a razelor X în pulbere (XRPD) al Compusului 1, Forma I. FIG. 2 prezintă o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a Compusului 1, Forma I.

FIG. 3 prezintă o termogramă de analiză termogravimetrică (TGA) a Compusului 1, Forma I. FIG. 4 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma II.

FIG. 5 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma II.

FIG. 6 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma II. FIG. 7 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma IIa.

FIG. 8 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma IIa.

FIG. 9 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma IIa. FIG. 10 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma III.

FIG. 11 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma III.

FIG. 12 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma III. FIG. 13 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma IV.

FIG. 14 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma IV.

FIG. 15 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma IV. FIG. 16 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma V.

FIG. 17 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma V. FIG. 18 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma VI.

FIG. 19 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma VI.

FIG. 20 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma VI. FIG. 21 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma VII.

FIG. 22 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma VII.

FIG. 23 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma VII. FIG. 24 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma VIII.

FIG. 25 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma VIII.

FIG. 26 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma VIII.

FIG. 27 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma VIIIa.

FIG. 28 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma IX.

FIG. 29 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma IX.

FIG. 30 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma IX. FIG. 31 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma X.

FIG. 32 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma X.

FIG. 33 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma X. FIG. 34 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XI.

FIG. 35 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XI.

FIG. 36 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XI. FIG. 37 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XII.

FIG. 38 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XII.

FIG. 39 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XII. FIG. 40 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XIII.

FIG. 41 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XIII.

5 FIG. 42 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XIII. FIG. 43 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XIIIa.

FIG. 44 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XIIIa. FIG. 45 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XIV.

FIG. 46 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XIV.

10 FIG. 47 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XIV. FIG. 48 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XV.

FIG. 49 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XV.

FIG. 50 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XV. FIG. 51 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XVI.

15 FIG. 52 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XVI.

FIG. 53 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XVI. FIG. 54 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XVII.

FIG. 55 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XVII.

20 FIG. 56 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XVII. FIG. 57 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XVIII.

FIG. 58 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XVIII.

FIG. 59 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XVIII. FIG. 60 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XIX.

FIG. 61 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XIX.

25 FIG. 62 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XIX. FIG. 63 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XX.

FIG. 64 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XX.

FIG. 65 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XX. FIG. 66 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XXI.

30 FIG. 67 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XXI. FIG. 68 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XXII.

FIG. 69 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XXII. FIG. 70 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XXIII.

FIG. 71 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XXIII.

35 FIG. 72 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XXIII. FIG. 73 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XXIV.

FIG. 74 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XXIV.

FIG. 75 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma XXIV. FIG. 76 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XXV.

40 FIG. 77 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XXV. FIG. 78 prezintă un tipar XRPD al Compusului 1, Forma XXVI.

FIG. 79 arată cea mai bună modificare procentuală față de valoarea inițială a dimensiunii leziunii țintă la pacienții cu translocații CCA și FGFR2 (Cohorta A) conform recenzorului independent. FIG. 80 arată durata tratamentului și răspunsul confirmat la pacienții cu translocații CCA și FGFR2 (Cohorta A) conform recenzorului independent.

45 FIG. 81 arată estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie (PFS; estimată de un revizor independent) în Cohorta A, B și C.

FIG. 82 prezintă un rezumat al răspunsurilor clinice și citogenetice la pacienții cu neoplasme mieloide/limfoide cu rearanjamente ale FGFR1.

50 FIG. 83 prezintă o scanare PET inițială a unui pacient cu mieloproliferare și limfom T-limfoblastic (TLL) înainte de tratamentul cu Compusul 1.

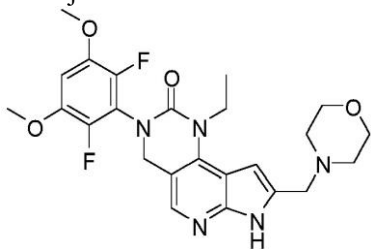
FIG. 84 prezintă o scanare PET inițială a unui pacient cu mieloproliferare și limfom T-limfoblastic (TLL) după tratamentul cu Compusul 1.

DESCRIERE DETALIATĂ

55 Prezenta invenție este direcționată spre 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-onă (Compusul 1) pentru utilizare în tratarea sindromului mieloproliferativ 8p11.

De asemenea sunt descrise, *inter alia*, forme solide, incluzând forme cristaline și forme amorfe, de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4, 7-tetrahidro-

2Hpirolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-onă (Compusul 1), pentru utilizare conform invenției. Sunt de asemenea descrise procedee și intermediari pentru prepararea compusului. Structura Compusului 1 este prezentată mai jos.



5 Compusul 1

Compusul 1 este descris în Brevetul SUA nr. 9.611.267.

Compusul 1 poate fi izolat ca una sau mai multe forme solide. Formele solide (de exemplu, forme cristaline) descrise aici pot avea anumite avantaje, de exemplu, ele pot avea proprietăți dezirabile, cum ar fi ușurința manipulării, ușurința procesării, stabilitate la depozitare, și ușurința purificării. Mai mult, formele cristaline pot fi utile pentru îmbunătățirea caracteristicilor de performanță ale unui produs farmaceutic cum ar fi profile de dizolvare, viață pe raft și biodisponibilitate.

Așa cum este utilizat aici, și dacă nu se specifică altfel, termenul „aproximativ”, atunci când este utilizat în legătură cu o valoare numerică sau un interval de valori care este furnizat pentru a descrie o anumită formă solidă (de exemplu, o anumită temperatură sau un interval de temperatură, cum ar fi descrierea unei topiri, deshidratări sau tranziții la sticlă, cum ar fi o schimbare de masă în funcție de temperatură sau umiditate, în termeni, de exemplu, de masă sau de o poziție a unui maxim; cum ar fi în analiză prin, de exemplu, ¹³C RMN, DSC, TGA și XRPD), indică faptul că valoarea sau intervalul de valori se poate abate într-o măsură considerată rezonabilă pentru o persoană de specialitate în domeniu, în timp ce încă descrie forma solidă particulară. Mai exact, termenul „aproximativ”, atunci când este utilizat în acest context, indică faptul că valoarea numerică sau intervalul de valori poate varia cu 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% sau 0,1% din valoarea indicată sau din intervalul de valori în timp ce se descrie în continuare forma solidă particulară. Termenul „aproximativ”, atunci când este utilizat cu referire la o valoare de grad 2-theta se referă la +/-0,2 grade 2-theta.

Așa cum este utilizată aici, expresia „formă solidă” se referă la un compus furnizat aici fie într-o stare amorfă, fie într-o stare cristalină („forma cristalină” sau „solid cristalin” sau „forma solidă cristalină”), prin care un compus furnizat aici într-o stare cristalină poate include opțional solvent sau apă în rețeaua cristalină, de exemplu, pentru a forma o formă cristalină solvatată sau hidratată. În unele variante de realizare, compusul furnizat aici este într-o stare cristalină așa cum este descris aici.

Așa cum este utilizat aici, termenul "maxim" sau "maxim caracteristic" se referă la o reflexie XRPD având o înălțime/intensitate relativă de cel puțin aproximativ 3% din înălțimea/intensitatea maximă a maximului.

Așa cum este utilizat aici, termenul "cristalină" sau "formă cristalină" se referă la o formă solidă cristalină a unui compus chimic, incluzând, dar fără a se limita la, o formă cristalină cu o singură componentă sau cu mai multe componente, de exemplu, incluzând solvați, hidrați, clatrați și un co-cristal. De exemplu, cristalin înseamnă că are un aranjament regulat de molecule care se repetă și/sau ordonat și care posedă o rețea cristalină care poate fi distinsă. Termenul „formă cristalină” se referă la o anumită configurație de rețea a unei substanțe cristaline. Diferitele forme cristaline ale aceleiași substanțe au în mod obișnuit rețele cristaline diferite (de exemplu, celule unitare), în mod obișnuit au proprietăți fizice diferite atribuite rețelelor lor cristaline diferite și, în unele cazuri, au conținut diferit de apă sau solvent. Diferitele rețele cristaline pot fi identificate prin metode de caracterizare în stare solidă, cum ar fi prin difracția cu raze X pe pulbere (XRPD). Alte metode de caracterizare, cum ar fi calorimetria cu scanare diferențială (DSC), analiza termogravimetrică (TGA), sorbția dinamică a vaporilor (DVS) și altele asemenea, ajută în continuare la identificarea formei cristaline, precum și la determinarea stabilității și a conținutului de solvent/apă.

Diferite forme cristaline ale unei anumite substanțe, cum ar fi Compusul 1, așa cum este descris aici, pot include atât forme anhidre ale acelei substanțe, cât și forme solvate/hidratate ale acelei substanțe, în care fiecare dintre formele anhidre și formele solvate/hidratate se disting unele de altele prin diferite modele XRPD sau alte metode de caracterizare în stare solidă, semnificând astfel diferite rețele cristaline. În unele cazuri, o singură formă cristalină (de exemplu, identificată printr-un model XRPD unic) poate avea un conținut variabil de apă sau solvent, unde rețeaua rămâne substanțial neschimbată (la fel ca și modelul XRPD) în ciuda variației de compoziție în ceea ce privește apă și/sau solvent.

Un model XRPD de reflexii (maximuri) este de obicei considerat o amprentă a unei anumite forme cristaline. Este bine cunoscut faptul că intensitățile relative ale maximurilor XRPD pot varia foarte mult în funcție de, *printre altele*, tehnica de preparare a probei, distribuția mărimii cristalului, filtrele utilizate, procedura de montare a probei și instrumentul special utilizat. În unele cazuri, pot fi observate noi maximuri sau maximurile existente pot dispărea, în funcție de tipul mașinii sau de setări (de exemplu, dacă este utilizat sau nu un filtru Ni). Așa cum este utilizat aici, termenul "maxim" se referă la o reflexie având o înălțime/intensitate relativă de cel puțin aproximativ 3% sau cel puțin aproximativ 4% din înălțimea/intensitatea maximă a maximurilor. Mai mult, variația instrumentului și alți factori pot afecta valorile 2-theta. Astfel, asignările de maxim, cum ar fi cele raportate aici, pot varia cu plus sau minus aproximativ 0,2° (2-theta) iar termenul „substanțial” așa cum este utilizat în contextul XRPD aici este menit să cuprindă variațiile menționate mai sus.

În același mod, citirile de temperatură în legătură cu DSC, TGA sau alte experimente termice pot varia aproximativ ± 3 °C în funcție de instrument, setări particulare, pregătirea probei etc. În consecință, o formă cristalină raportată aici având o termogramă DSC "în mod substanțial" așa cum se arată în oricare dintre figuri, se înțelege că se potrivește unei astfel de variații.

Formele cristaline ale unei substanțe pot fi obținute printr-un număr de metode, așa cum este cunoscut în domeniu. Astfel de metode includ, dar nu se limitează la, recristalizarea topiturii, răcirea topiturii, recristalizarea solventului, recristalizarea în spații închise, cum ar fi, de exemplu, în nanopori sau capilare, recristalizare pe suprafețe sau șabloane, cum ar fi, de exemplu, pe polimeri, recristalizare în prezență de aditivi, cum ar fi, de exemplu, contra-molecule co-cristale, desolvatare, deshidratare, evaporare rapidă, răcire rapidă, răcire lentă, difuzie de vapori, sublimare, expunere la umiditate, măcinare și măcinare cu picături de solvent.

Așa cum este utilizat aici, termenul "amorfa" sau "formă amorfa" este destinat să însemne că substanța, componenta sau produsul în cauză nu este cristalin așa cum este determinat, de exemplu, de XRPD sau în cazul în care substanța, componenta sau produsul în cauză, de exemplu, nu este birefringent atunci când este privit la microscop. De exemplu, amorf înseamnă, în esență, fără aranjarea repetată regulată a moleculelor sau nu are ordinea pe distanță lungă a unui cristal, adică forma amorfa este necristalină. O formă amorfa nu prezintă un model definit de difracție de raze X cu maxime clare. În anumite variante de realizare, o probă care cuprinde o formă amorfa a unei substanțe poate fi în mod substanțial lipsită de alte forme amorfă și/sau forme cristaline. De exemplu, o substanță amorfa poate fi identificată printr-un spectru XRPD având o absență de reflexii.

Așa cum este utilizat aici, termenul "substanțial amorf" înseamnă că majoritatea greutății unei probe sau preparatului de compus 1 este amorfa și restul probei este o formă cristalină a aceluiași compus. În unele variante de realizare, o probă substanțial amorfă are o cristalinitate mai mică de aproximativ 5% (de exemplu, aproximativ 95% din forma necristalină a aceluiași compus), mai puțin de aproximativ 4% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 96% din forma necristalină a aceluiași compus), cristalinitate mai mică de aproximativ 3% (de exemplu, aproximativ 97% din forma necristalină a aceluiași compus), cristalinitate mai mică de aproximativ 2% (de exemplu, aproximativ 98% din forma necristalină a aceluiași compus), mai puțin de aproximativ 1% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 99% din forma necristalină a aceluiași compus) sau aproximativ 0% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 100% din forma necristalină a aceluiași compus). În unele variante de realizare, termenul "complet amorf" înseamnă mai puțin de aproximativ 99% sau aproximativ 0% cristalinitate.

Compusul 1 poate fi preparat în loturi denumite loturi, probe sau preparate. Loturile, probele sau preparatele pot include Compusul 1 în oricare dintre formele cristaline sau necristaline descrise aici, inclusiv formele hidratate și nehidratate și amestecurile acestora.

Compușii furnizați aici (de exemplu, Compusul 1) pot include, de asemenea, toți izotopii atomilor care apar în intermediari sau compușii finali. Izotopii includ acei atomi care au același număr atomic, dar numere de masă diferite. De exemplu, izotopii hidrogenului includ tritium și deuteriu. Unul sau mai mulți atomi constituenți ai compușilor furnizați aici pot fi înlocuiți sau substituiți cu izotopi ai atomilor în abundență naturală sau nenaturală. În unele variante de realizare, compusul include cel puțin un atom de deuteriu. De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-un compus din prezenta dezvăluire pot fi înlocuiți sau substituiți cu deuteriu. În unele realizări, compusul include doi sau mai mulți atomi de deuteriu. În unele variante de realizare, compusul include 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 sau 8 atomi de deuteriu. Metodele de sinteză pentru includerea izotopilor în compuși organici sunt cunoscute în domeniu.

În unele variante de realizare, Compusul 1 este substanțial izolat. Termenul "substanțial izolat" înseamnă că compusul este cel puțin parțial sau substanțial separat de mediul în care a fost format sau detectat. Separarea parțială poate include, de exemplu, o compoziție îmbogățită în compus, săruri, hidrați, solvați sau forme solide furnizate aici. Separarea substanțială poate include compoziții care conțin cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel

puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 97% sau la cel puțin aproximativ 99% în greutate din compusul, sărurile, hidrații, solvații sau formele solide furnizate aici.

Termenul "hidrat", așa cum este utilizat aici, se referă la o formă solidă a Compusului 1 care include apă. Apa dintr-un hidrat poate fi prezentă într-o cantitate stoechiometrică în raport cu cantitatea de sare din solid, sau poate fi prezentă în cantități variabile, așa cum se poate găsi în legătură cu hidrații de canal.

Așa cum este utilizat aici, termenul „în mod substanțial” atunci când se referă la o figură caracteristică a unei forme de cristal, cum ar fi un model XRPD, o termogramă DSC, o termogramă

TGA sau altele asemenea, înseamnă că o figură subiect poate să nu fie identică cu referința descrisă aici, dar se încadrează în limitele erorii experimentale și, prin urmare, poate fi considerată ca derivată din aceeași formă de cristal ca cea dezvoltată aici, după cum este apreciat de o persoană cu calificare obișnuită în domeniu.

Așa cum este utilizat aici, termenul "substanțial cristalin", înseamnă că majoritatea greutății unei probe sau preparatului Compusului 1 este cristalină, iar restul probei este o formă necristalină (de exemplu, formă amorfă) a aceluiași compus. În unele variante de realizare, o probă substanțial cristalină are cel puțin aproximativ 95% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 5% din forma necristalină a aceluiași compus), cel puțin aproximativ 96% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 4% din forma necristalină a aceluiași compus), cel puțin aproximativ 97% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 3% din forma necristalină a aceluiași compus), cel puțin aproximativ 98% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 2% din forma necristalină a aceluiași compus), cel puțin aproximativ 99% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 1% din forma necristalină a aceluiași compus) sau aproximativ 100% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 0% din forma necristalină a aceluiași compus). În unele variante de realizare, termenul "complet cristalin" înseamnă cel puțin aproximativ 99% sau aproximativ 100% cristalinitate.

Așa cum este utilizat aici, termenul „% cristalinitate” sau „puritate cristalină” înseamnă procentul unei forme cristaline într-un preparat sau probă care poate conține alte forme, cum ar fi o formă amorfă a aceluiași compus, sau cel puțin o altă formă cristalină de compus sau amestecuri ale acestora. În unele variante de realizare, formele cristaline pot fi izolate cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98% sau aproximativ 99%. În unele variante de realizare, formele cristaline pot fi izolate cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Așa cum este utilizat aici, termenul "reacție" este utilizat așa cum este cunoscut în domeniu și se referă, în general, la reunirea de reactivi chimici într-o asemenea manieră încât să permită interacțiunea lor la nivel molecular pentru a realiza o transformare chimică sau fizică. În unele variante de realizare, reacția implică cel puțin doi reactivi, în care unul sau mai mulți echivalenți molari de al doilea reactiv sunt utilizați în raport cu primul reactiv. În unele variante de realizare, etapa de reacție a unui proces sintetic poate implica una sau mai multe substanțe în plus față de reactivi, cum ar fi solvent și/sau catalizator. Etapele de reacție ale procedurilor descrise aici pot fi efectuate pentru un timp și în condiții adecvate pentru prepararea produsului identificat.

Așa cum sunt utilizați aici, termenii „conversie” cu privire la schimbarea unui reactiv intermediar sau de pornire sau material într-o reacție chimică se referă la supunerea intermediarului sau reactivului sau materialului de pornire la reactivii și condițiile adecvate (de exemplu, temperatură, timp, solvent etc.) pentru a efectua anumite modificări (de exemplu, ruperea sau formarea unei legături chimice) pentru a genera produsul dorit.

Compusul 1 poate fi preparat în diferite forme cristaline incluzând, de exemplu, Forma I, Forma II, Forma II-a, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, Forma VIII, Forma VIII, Forma IX, Forma X, Forma XI, Forma XII, Forma XIII, Forma XIII-a, Forma XIV, Forma XV, Forma XVI, Forma XVII, Forma XVIII, Forma XIX, Forma XX, Forma XXI, Forma XXII, Forma XXIII, Forma XXIV, Forma XXV sau Forma XXVI. În unele variante de realizare, forma solidă a Compusului 1 este amorfă.

Compusul 1 Forma I

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 care este cristalină, la care se face referire ca Forma I, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma I are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 12,9, aproximativ 25,4, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2 și aproximativ 27,5 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma I are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 12,9, aproximativ 25,4, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2 și aproximativ 27,5 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma I are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 12,9, aproximativ 25,4, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2 și aproximativ 27,5 grade 2-theta.

5 În unele realizări, Forma I are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,6, aproximativ 12,9, aproximativ 18,6, aproximativ 19,4, aproximativ 22,6, aproximativ 25,4, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2, și aproximativ 27,5 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma I are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,6, aproximativ 12,9, aproximativ 18,6, aproximativ 19,4, aproximativ 22,6, aproximativ 25,4, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2, și aproximativ 27,5 grade 2-theta.

10 În unele realizări, Forma I are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,6, aproximativ 12,9, aproximativ 18,6, aproximativ 19,4, aproximativ 22,6, aproximativ 25,4, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2, și aproximativ 27,5 grade 2-theta. În unele realizări, Forma I are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum sa prezentat în Figura 1.

15 În unele realizări, Forma I prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C și 276 °C. În unele realizări, Forma I prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 201 °C. În unele realizări, Forma I prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma I are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 2. În unele realizări, Forma I are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 3.

20 În unele realizări, Forma I aproximativ are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre 6,8, aproximativ 12,9, aproximativ 25,4, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2 și aproximativ 27,5 grade 2-theta; și Forma I prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C și 276 °C.

25 Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei I a Compusului 1 cuprinzând recristalizarea Compusului 1 într-un solvent. În unele realizări, solventul este un amestec de diclorometan și metil t-butil eter. În unele realizări, procedeul pentru prepararea Formei I a Compusului 1 cuprinde recristalizarea Compusul 1 dintr-un amestec de diclorometan și metil t-butil eter. În unele realizări, recristalizarea cuprinde a) încălzirea unei soluții de Compus 1 într-un amestec de diclorometan și metil t-butil eter la o temperatură ridicată pentru o primă perioadă de timp și b) răcirea la o temperatură redusă pentru o a doua perioadă de timp. În unele realizări, temperatura ridicată este ≥ 30 °C, ≥ 35 °C, ≥ 36 °C, ≥ 39 °C, sau ≥ 40 °C. În anumite realizări, prima perioadă de timp este între 5 și 6 h. În unele realizări, prima perioadă de timp este mai mare decât 5 h. În unele realizări, temperatura redusă este temperatura ambiantă. În unele realizări, temperatura redusă este aproximativ 23 °C. În unele realizări, a doua perioadă de timp este între 10 și 11 ore. În unele realizări, a doua perioadă de timp este mai lungă de 5, 8, sau 10 ore. În unele realizări, a doua perioadă de timp este 10,5 h.

35 În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma II

40 Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma II, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma II are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,5, aproximativ 12,8, aproximativ 13,3 și aproximativ 25,8 grade 2theta.

45 În unele realizări, Forma II are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,5, aproximativ 12,8, aproximativ 13,3 și aproximativ 25,8 grade 2theta.

În unele realizări, Forma II are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,5, aproximativ 12,8, aproximativ 13,3 și aproximativ 25,8 grade 2theta.

50 În unele realizări, Forma II are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,5, aproximativ 12,8, aproximativ 13,3, aproximativ 19,0, aproximativ 20,5, aproximativ 22,6, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2, și aproximativ 27,4 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma II are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,5, aproximativ 12,8, aproximativ 13,3, aproximativ 19,0, aproximativ 20,5, aproximativ 22,6, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2, și aproximativ 27,4 grade 2-theta.

55 În unele realizări, Forma II are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,5, aproximativ 12,8, aproximativ 13,3, aproximativ 19,0, aproximativ 20,5, aproximativ 22,6, aproximativ 25,8, aproximativ 26,2, și aproximativ 27,4 grade 2-theta. În unele realizări, Forma II are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 4.

În unele realizări, Forma II prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma II are o termogramă DSC substanțial cum s-

a reprezentat în Figura 5. În unele realizări, Forma II are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 6.

În unele realizări, Forma II are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,5, aproximativ 12,8, aproximativ 13,3 și aproximativ 25,8 grade 2theta; și Forma II prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei II a Compusului 1 cuprinzând evaporarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în diclorometan la 50 ± 1 °C. I poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%,

85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma II-a

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma II-a, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma II-a are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,9, aproximativ 9,4, aproximativ 13,3, aproximativ 16,3, și aproximativ 19,9 grade 2theta.

În unele realizări, Forma II-a are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,9, aproximativ 9,4, aproximativ 13,3, aproximativ 16,3, și aproximativ 19,9 grade 2theta.

În unele realizări, Forma II-a are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,9, aproximativ 9,4, aproximativ 13,3, aproximativ 16,3, și aproximativ 19,9 grade 2theta.

În unele realizări, Forma II-a are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,9, aproximativ 9,4, aproximativ 12,9, aproximativ 13,3, aproximativ 16,3, aproximativ 17,5, aproximativ 19,0, aproximativ 19,9, aproximativ 22,5, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma II-a are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,9, aproximativ 9,4, aproximativ 12,9, aproximativ 13,3, aproximativ 16,3, aproximativ 17,5, aproximativ 19,0, aproximativ 19,9, aproximativ 22,5, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma II-a are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,9, aproximativ 9,4, aproximativ 12,9, aproximativ 13,3, aproximativ 16,3, aproximativ 17,5, aproximativ 19,0, aproximativ 19,9, aproximativ 22,5, și aproximativ 26,1 grade 2-theta. În unele realizări, Forma II-a are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 7.

În unele realizări, Forma II-a prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 275 °C. În unele realizări, Forma II-a are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 8. În unele realizări, Forma II-a are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 9.

În unele realizări, Forma II-a are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,9, aproximativ 9,4, aproximativ 13,3, aproximativ 16,3, și aproximativ 19,9 grade 2theta; și Forma II-a prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 275 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei II-a a Compusului 1 cuprinzând evaporarea unei soluții de Compus 1, Forma I în diclorometan la 25 ± 1 °C.

În unele realizări, Forma II-a poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma III

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma III, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma III are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,5, aproximativ 13,9, aproximativ 15,0, aproximativ 15,3, aproximativ 16,8, și aproximativ 18,6.

În unele realizări, Forma III are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,5, aproximativ 13,9, aproximativ 15,0, aproximativ 15,3, aproximativ 16,8, și aproximativ 18,6.

În unele realizări, Forma III are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,5, aproximativ 13,9, aproximativ 15,0, aproximativ 15,3, aproximativ 16,8, și aproximativ 18,6.

II are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre 3,5, aproximativ 6,7, aproximativ 8,5, aproximativ 13,9, aproximativ 15,0, aproximativ 15,3, aproximativ 16,8, aproximativ 18,6, aproximativ 19,3, aproximativ 21,5, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, și aproximativ 25,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma III are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,5, aproximativ 6,7, aproximativ 8,5, aproximativ 13,9, aproximativ 15,0, aproximativ 15,3, aproximativ 16,8, aproximativ 18,6, aproximativ 19,3, aproximativ 21,5, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, și aproximativ 25,9 grade 2-theta.

5 În unele realizări, Forma III are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,5, aproximativ 6,7, aproximativ 8,5, aproximativ 13,9, aproximativ 15,0, aproximativ 15,3, aproximativ 16,8, aproximativ 18,6, aproximativ 19,3, aproximativ 21,5, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, și aproximativ 25,9 grade 2-theta.

10 În unele realizări, Forma III are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 10.

În unele realizări, Forma III prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 101 °C, 204 °C, și 276 °C. În unele realizări, Forma III prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 101 °C. În unele realizări, Forma III prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 204 °C. În unele realizări, Forma III prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma III are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 11. În unele realizări, Forma III are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 12.

15 În unele realizări, Forma III are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,5, aproximativ 13,9, aproximativ 15,0, aproximativ 15,3, aproximativ 16,8, și aproximativ 18,6; și Forma III prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 101 °C, 204 °C, și 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei III a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție de Compus 1, Forma I în 1,4-dioxan, agitare la 25 ± 1 °C pentru 2 zile, și îndepărtarea supernatantului prin centrifugare.

25 În unele realizări, Forma III poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma IV

30 Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma IV, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma IV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 10,1, aproximativ 13,0, aproximativ 14,0, aproximativ 18,4, aproximativ 22,2, aproximativ 24,3, și aproximativ 26,4 grade 2-theta.

35 În unele realizări, Forma IV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 10,1, aproximativ 13,0, aproximativ 14,0, aproximativ 18,4, aproximativ 22,2, aproximativ 24,3, și aproximativ 26,4 grade 2-theta.

40 În unele realizări, Forma IV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 10,1, aproximativ 13,0, aproximativ 14,0, aproximativ 18,4, aproximativ 22,2, aproximativ 24,3, și aproximativ 26,4 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma IV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 10,1, aproximativ 13,0, aproximativ 14,0, aproximativ 15,6, aproximativ 17,3, aproximativ 18,4, aproximativ 20,2, aproximativ 21,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,7, aproximativ 24,3, aproximativ 26,4 și aproximativ 26,8 grade 2-theta.

45 În unele realizări, Forma IV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 10,1, aproximativ 13,0, aproximativ 14,0, aproximativ 15,6, aproximativ 17,3, aproximativ 18,4, aproximativ 20,2, aproximativ 21,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,7, aproximativ 24,3, aproximativ 26,4 și aproximativ 26,8 grade 2-theta.

50 În unele realizări, Forma IV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre 10,1, aproximativ 13,0, aproximativ 14,0, aproximativ 15,6, aproximativ 17,3, aproximativ 18,4, aproximativ 20,2, aproximativ 21,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,7, aproximativ 24,3, aproximativ 26,4 și aproximativ 26,8 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma IV are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 13.

55 În unele realizări, Forma IV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 109 °C, 203 °C, și 278 °C. În unele realizări, Forma IV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 109 °C. În unele realizări, Forma IV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 203 °C. În unele realizări, Forma IV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 278 °C.

În unele realizări, Forma IV are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 14. În unele realizări, Forma IV are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 15.

În unele realizări, Forma IV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 10,1, aproximativ 13,0, aproximativ 14,0, aproximativ 18,4, aproximativ 22,2, aproximativ 24,3, și aproximativ 26,4 grade 2-theta; și Forma IV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 109 °C, 203 °C, și 278 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei IV a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție turbidă de Compus 1, Forma I în 1,4-dioxan, și agitare la 25 ± 1 °C pentru 6 zile.

În unele realizări, Forma IV poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma V

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma V, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma V are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,4, aproximativ 14,8, aproximativ 21,3, aproximativ 22,0, și aproximativ 22,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma V are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,4, aproximativ 14,8, aproximativ 21,3, aproximativ 22,0, și aproximativ 22,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma V are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,4, aproximativ 14,8, aproximativ 21,3, aproximativ 22,0, și aproximativ 22,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma V are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 16.

În unele realizări, Forma V prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 91 °C, 203 °C, și 276 °C. În unele realizări, Forma V prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 91 °C. În unele realizări, Forma V prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 203 °C. În unele realizări, Forma V prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma V are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 17.

În unele realizări, Forma V are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,4, aproximativ 14,8, aproximativ 21,3, aproximativ 22,0, și aproximativ 22,3 grade 2-theta; și Forma V prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 91 °C, 203 °C, și 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei V a Compusului 1 cuprinzând lăsarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în 1,4-dioxan să stea pentru mai mult de 30 zile.

În unele realizări, Forma V poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma VI

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma VI, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma VI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 9,1, aproximativ 9,5, aproximativ 14,4, aproximativ 17,6, aproximativ 18,6, aproximativ 19,9, și aproximativ 22,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,1, aproximativ 9,5, aproximativ 14,4, aproximativ 17,6, aproximativ 18,6, aproximativ 19,9, și aproximativ 22,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,1, aproximativ 9,5, aproximativ 14,4, aproximativ 17,6, aproximativ 18,6, aproximativ 19,9, și aproximativ 22,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,8, aproximativ 9,1, aproximativ 9,5, aproximativ 10,2, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 13,4, aproximativ 14,4, aproximativ 15,9, aproximativ 17,6, aproximativ 18,6, aproximativ 19,2, aproximativ 19,9, aproximativ 22,3, aproximativ 22,7, aproximativ 25,4, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,8, aproximativ 9,1, aproximativ 9,5, aproximativ 10,2, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 13,4, aproximativ 14,4, aproximativ 15,9, aproximativ 17,6, aproximativ 18,6, aproximativ

19,2, aproximativ 19,9, aproximativ 22,3, aproximativ 22,7, aproximativ 25,4, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,8, aproximativ 9,1, aproximativ 9,5, aproximativ 10,2, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 13,4, aproximativ 14,4, aproximativ 15,9, aproximativ 17,6, aproximativ 18,6, aproximativ 19,2, aproximativ 19,9, aproximativ 22,3, aproximativ 22,7, aproximativ 25,4, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VI are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 18.

În unele realizări, Forma VI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 275 °C. În unele realizări, Forma VI are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 19. În unele realizări, Forma VI are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 20.

În unele realizări, Forma VI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 9,1, aproximativ 9,5, aproximativ 14,4, aproximativ 17,6, aproximativ 18,6, aproximativ 19,9, și aproximativ 22,3 grade 2-theta; și Forma VI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 275 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei VI a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție turbure de Compus 1 preparat în metanol, și agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile.

În unele realizări, Forma VI poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma VII

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma VII, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma VII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre 9,8, aproximativ 15,4, aproximativ 18,8, aproximativ 19,6, și aproximativ 20,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,8, aproximativ 15,4, aproximativ 18,8, aproximativ 19,6, și aproximativ 20,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,8, aproximativ 15,4, aproximativ 18,8, aproximativ 19,6, și aproximativ 20,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 8,2, aproximativ 9,8, aproximativ 15,4, aproximativ 17,9, aproximativ 18,8, aproximativ 19,6, aproximativ 20,1, aproximativ 21,1, aproximativ 22,3, și aproximativ 24,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,2, aproximativ 9,8, aproximativ 15,4, aproximativ 17,9, aproximativ 18,8, aproximativ 19,6, aproximativ 20,1, aproximativ 21,1, aproximativ 22,3, și aproximativ 24,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,2, aproximativ 9,8, aproximativ 15,4, aproximativ 17,9, aproximativ 18,8, aproximativ 19,6, aproximativ 20,1, aproximativ 21,1, aproximativ 22,3, și aproximativ 24,3 grade 2-theta. În unele realizări, Forma VII are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în figura 21.

În unele realizări, Forma VII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 88 °C, 201 °C, și 276 °C. În unele realizări, Forma VII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 88 °C. În unele realizări, Forma VII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 201 °C. În unele realizări, Forma VII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma VII are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 22. În unele realizări, Forma VII are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 23.

În unele realizări, Forma VII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 9,8, aproximativ 15,4, aproximativ 18,8, aproximativ 19,6, și aproximativ 20,1 grade 2-theta; și Forma VII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 88 °C, 201 °C, și 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei VII a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție turbure de Compus 1, Forma I preparată în metil izobutil cetonă, și agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile.

În unele realizări, Forma VII poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ

98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma VIII

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma VIII, care este descrisă mai jos în
5 exemple.

În unele realizări, Forma VIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre
aproximativ 9,1, aproximativ 16,7, aproximativ 18,2, aproximativ 18,6, și aproximativ 20,2 grade 2theta.

În unele realizări, Forma VIII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre
aproximativ 9,1, aproximativ 16,7, aproximativ 18,2, aproximativ 18,6, și aproximativ 20,2 grade 2theta.

În unele realizări, Forma VIII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre
aproximativ 9,1, aproximativ 16,7, aproximativ 18,2, aproximativ 18,6, și aproximativ 20,2 grade 2theta.

În unele realizări, Forma VIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre
aproximativ 9,1, aproximativ 15,2, aproximativ 16,7, aproximativ 18,2, aproximativ 18,6, aproximativ
20,2, aproximativ 22,5, aproximativ 24,6, aproximativ 26,8, și aproximativ 29,8 grade 2-theta.

În unele realizări Forma VIII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre
9,1, aproximativ 15,2, aproximativ 16,7, aproximativ 18,2, aproximativ 18,6, aproximativ 20,2,
aproximativ 22,5, aproximativ 24,6, aproximativ 26,8, și aproximativ 29,8 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VIII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre
aproximativ 9,1, aproximativ 15,2, aproximativ 16,7, aproximativ 18,2, aproximativ 18,6, aproximativ
20,2, aproximativ 22,5, aproximativ 24,6, aproximativ 26,8, și aproximativ 29,8 grade 2-theta. În unele
realizări, Forma VIII are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în figura
24.

În unele realizări, Forma VIII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi
de aproximativ 201 °C, și 277 °C. În unele realizări, Forma VIII prezintă o termogramă DSC având un
maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 201 °C. În unele realizări, Forma
25 VIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277

°C. În unele realizări, Forma VIII are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 25. În
unele realizări, Forma VIII are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 26. În unele
realizări, Forma VIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 9,1,
aproximativ 16,7, aproximativ 18,2, aproximativ 18,6, și aproximativ 20,2 grade 2theta; și Forma VIII
prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C, și 277 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei VIII a Compusului 1
cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție de Compus 1 în acetonă, și agitare la 25 ± 1 °C
timp de 3 zile.

În unele realizări, Forma VIII poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%,
aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ
98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ
99%. **Compusul 1 Forma VIII-a**

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma VIII-a, care este descrisă mai jos
40 în exemple.

În unele realizări, Forma VIII-a are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre
aproximativ 8,9, aproximativ 16,2, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,9, și aproximativ
21,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VIII-a are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre
aproximativ 8,9, aproximativ 16,2, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,9, și aproximativ
21,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VIII-a are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre
aproximativ 8,9, aproximativ 16,2, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,9, și aproximativ
21,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VIII-a are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre
aproximativ 8,9, aproximativ 16,2, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,9, aproximativ
21,1, aproximativ 22,0, aproximativ 23,5, aproximativ 24,1, aproximativ 24,3, și aproximativ 29,5 grade 2-
theta.

În unele realizări, Forma VIII-a are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre
aproximativ 8,9, aproximativ 16,2, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,9, aproximativ
21,1, aproximativ 22,0, aproximativ 23,5, aproximativ 24,1, aproximativ 24,3, și aproximativ 29,5 grade 2-
theta.

În unele realizări, Forma VIII-a are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre
aproximativ 8,9, aproximativ 16,2, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,9, aproximativ

21,1, aproximativ 22,0, aproximativ 23,5, aproximativ 24,1, aproximativ 24,3, și aproximativ 29,5 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma VIII-a are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în figura 27.

5 Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei VIII-a a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție tulbure de Compus 1 în metil etil cetonă, și agitare la 50 ± 1 °C timp de 3 zile.

10 Forma VIII-a poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma IX

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma IX, care este descrisă mai jos în exemple.

15 În unele realizări, Forma IX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,2, aproximativ 12,1, aproximativ 14,6, aproximativ 15,6, aproximativ 18,6, aproximativ 22,4, și aproximativ 22,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma IX are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,2, aproximativ 12,1, aproximativ 14,6, aproximativ 15,6, aproximativ 18,6, aproximativ 22,4, și aproximativ 22,9 grade 2-theta.

20 În unele realizări, Forma IX are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,2, aproximativ 12,1, aproximativ 14,6, aproximativ 15,6, aproximativ 18,6, aproximativ 22,4, și aproximativ 22,9 grade 2-theta.

25 În unele realizări, Forma IX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,2, aproximativ 12,1, aproximativ 13,9, aproximativ 14,6, aproximativ 15,6, aproximativ 16,8, aproximativ 18,6, aproximativ 19,3, aproximativ 22,4, aproximativ 22,9, aproximativ 24,6, și aproximativ 31,4 grade 2-theta.

30 În unele realizări, Forma IX are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,2, aproximativ 12,1, aproximativ 13,9, aproximativ 14,6, aproximativ 15,6, aproximativ 16,8, aproximativ 18,6, aproximativ 19,3, aproximativ 22,4, aproximativ 22,9, aproximativ 24,6, și aproximativ 31,4 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma IX are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,2, aproximativ 12,1, aproximativ 13,9, aproximativ 14,6, aproximativ 15,6, aproximativ 16,8, aproximativ 18,6, aproximativ 19,3, aproximativ 22,4, aproximativ 22,9, aproximativ 24,6, și aproximativ 31,4 grade 2-theta.

35 În unele realizări, Forma IX are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în figura 28.

40 În unele realizări, Forma IX prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C, și 276 °C. În unele realizări, Forma IX prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 201 °C. În unele realizări, Forma IX prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma IX are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 29. În unele realizări, Forma IX are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 30.

45 În unele realizări, Forma IX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,2, aproximativ 12,1, aproximativ 14,6, aproximativ 15,6, aproximativ 18,6, aproximativ 22,4, și aproximativ 22,9 grade 2-theta; și Forma IX prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C, și 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei IX a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție tulbure de Compus 1, Forma I în metil tbutil eter, și agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile.

50 În unele realizări, Forma IX poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma X

55 Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma X, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma X are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 10,1, aproximativ 14,6, aproximativ 15,4, aproximativ 15,7, aproximativ 18,1, și aproximativ 22,3 grade 2-theta.

Forma X are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre 10,1, aproximativ 14,6, aproximativ 15,4, aproximativ 15,7, aproximativ 18,1, și aproximativ 22,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma X are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 10,1, aproximativ 14,6, aproximativ 15,4, aproximativ 15,7, aproximativ 18,1, și aproximativ 22,3 grade 2-theta. În unele realizări, Forma X are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 4,9, aproximativ 10,1, aproximativ 11,3, aproximativ 14,6, aproximativ 15,4, aproximativ 15,7, aproximativ 17,2, aproximativ 18,1, aproximativ 19,5, aproximativ 20,0, aproximativ 22,3, aproximativ 23,8, aproximativ 25,3, aproximativ 25,7, și aproximativ 26,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma X are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 4,9, aproximativ 10,1, aproximativ 11,3, aproximativ 14,6, aproximativ 15,4, aproximativ 15,7, aproximativ 17,2, aproximativ 18,1, aproximativ 19,5, aproximativ 20,0, aproximativ 22,3, aproximativ 23,8, aproximativ 25,3, aproximativ 25,7, și aproximativ 26,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma X are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 4,9, aproximativ 10,1, aproximativ 11,3, aproximativ 14,6, aproximativ 15,4, aproximativ 15,7, aproximativ 17,2, aproximativ 18,1, aproximativ 19,5, aproximativ 20,0, aproximativ 22,3, aproximativ 23,8, aproximativ 25,3, aproximativ 25,7, și aproximativ 26,3 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma X are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în figura 31.

În unele realizări, Forma X prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 202 °C, și 276 °C. În unele realizări, Forma X prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 202 °C. În unele realizări, Forma X prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma X are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 32. În unele realizări, Forma X are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 33.

În unele realizări, Forma X are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 10,1, aproximativ 14,6, aproximativ 15,4, aproximativ 15,7, aproximativ 18,1, și aproximativ 22,3 grade 2-theta; și Forma X prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 202 °C, și 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei X a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție tulbure de Compus 1, Forma I în acetat de etil, și agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile.

În unele realizări, Forma X poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XI

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XI, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,9, aproximativ 7,5, aproximativ 13,0, aproximativ 17,3, aproximativ 21,4, și aproximativ 22,8 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 7,5, aproximativ 13,0, aproximativ 17,3, aproximativ 21,4, și aproximativ 22,8 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 7,5, aproximativ 13,0, aproximativ 17,3, aproximativ 21,4, și aproximativ 22,8 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,9, aproximativ 4,3, aproximativ 7,5, aproximativ 13,0, aproximativ 13,7, aproximativ 15,0, aproximativ 16,5, aproximativ 17,3, aproximativ 19,1, aproximativ 19,9, aproximativ 21,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,8, aproximativ 25,2, și aproximativ 26,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 4,3, aproximativ 7,5, aproximativ 13,0, aproximativ 13,7, aproximativ 15,0, aproximativ 16,5, aproximativ 17,3, aproximativ 19,1, aproximativ 19,9, aproximativ 21,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,8, aproximativ 25,2, și aproximativ 26,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 4,3, aproximativ 7,5, aproximativ 13,0, aproximativ 13,7, aproximativ 15,0, aproximativ 16,5, aproximativ 17,3, aproximativ 19,1, aproximativ 19,9, aproximativ 21,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,8, aproximativ 25,2, și aproximativ 26,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XI are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în figura 34.

În unele realizări, Forma XI prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 141 °C, și 279 °C. În unele realizări, Forma XI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 141 °C. În unele realizări, Forma XI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 279 °C. În unele realizări, Forma XI are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 35. În unele realizări, Forma XI are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 36.

În unele realizări, Forma XI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,9, aproximativ 7,5, aproximativ 13,0, aproximativ 17,3, aproximativ 21,4, și aproximativ 22,8 grade 2-theta; și Forma XI prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 141 °C, și 279 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XI a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I în 5 mL soluție tulbure de Compus 1, Forma I în formiat de etil, și agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile.

În unele realizări, Forma XI poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XII

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XII, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,5, aproximativ 14,1, aproximativ 17,3, aproximativ 18,3, aproximativ 22,1, și aproximativ 22,7 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,5, aproximativ 14,1, aproximativ 17,3, aproximativ 18,3, aproximativ 22,1, și aproximativ 22,7 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,5, aproximativ 14,1, aproximativ 17,3, aproximativ 18,3, aproximativ 22,1, și aproximativ 22,7 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,9, aproximativ 7,5, aproximativ 9,8, aproximativ 11,5, aproximativ 12,9, aproximativ 14,1, aproximativ 17,3, aproximativ 18,3, aproximativ 22,1, aproximativ 22,7, aproximativ 24,3, aproximativ 26,3, și aproximativ 26,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 7,5, aproximativ 9,8, aproximativ 11,5, aproximativ 12,9, aproximativ 14,1, aproximativ 17,3, aproximativ 18,3, aproximativ 22,1, aproximativ 22,7, aproximativ 24,3, aproximativ 26,3, și aproximativ 26,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 7,5, aproximativ 9,8, aproximativ 11,5, aproximativ 12,9, aproximativ 14,1, aproximativ 17,3, aproximativ 18,3, aproximativ 22,1, aproximativ 22,7, aproximativ 24,3, aproximativ 26,3, și aproximativ 26,9 grade 2-theta.

În unele realizări Forma XII are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în figura 37.

În unele realizări, Forma XII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 105 °C, și 276 °C. În unele realizări, Forma XII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 105 °C. În unele realizări, Forma

XII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XII are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 38. În unele realizări, Forma XII are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 39.

În unele realizări, Forma XII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,5, aproximativ 14,1, aproximativ 17,3, aproximativ 18,3, aproximativ 22,1, și aproximativ 22,7 grade 2-theta; și Forma XII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 105 °C, și 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XII a Compusului 1 cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție tulbure de Compus 1, Forma I preparată în 1,4-dioxan, și agitare la 50 ± 1 °C pentru 2 zile.

În unele realizări, Forma XII poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

5

Compusul 1 Forma XIII

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XIII, care este descrisă mai jos în exemple.

10 În unele realizări, Forma XIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,7, aproximativ 15,2, aproximativ 15,7, aproximativ 21,9, aproximativ 23,1, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,7, aproximativ 15,2, aproximativ 15,7, aproximativ 21,9, aproximativ 23,1, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

15 În unele realizări, Forma XIII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,7, aproximativ 15,2, aproximativ 15,7, aproximativ 21,9, aproximativ 23,1, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

20 În unele realizări, Forma XIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 4,0, aproximativ 7,7, aproximativ 10,9, aproximativ 11,6, aproximativ 14,2, aproximativ 15,2, aproximativ 15,7, aproximativ 17,8, aproximativ 19,0, aproximativ 21,9, aproximativ 22,2, aproximativ 23,1, aproximativ 25,6, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

25 În unele realizări, Forma XIII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 4,0, aproximativ 7,7, aproximativ 10,9, aproximativ 11,6, aproximativ 14,2, aproximativ 15,2, aproximativ 15,7, aproximativ 17,8, aproximativ 19,0, aproximativ 21,9, aproximativ 22,2, aproximativ 23,1, aproximativ 25,6, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 4,0, aproximativ 7,7, aproximativ 10,9, aproximativ 11,6, aproximativ 14,2, aproximativ 15,2, aproximativ 15,7, aproximativ 17,8, aproximativ 19,0, aproximativ 21,9, aproximativ 22,2, aproximativ 23,1, aproximativ 25,6, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

30 În unele realizări, Forma XIII are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 40.

În unele realizări, Forma XIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XIII are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 41. În unele realizări, Forma XIII are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 42.

35 În unele realizări, Forma XIII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,7, aproximativ 15,2, aproximativ 15,7, aproximativ 21,9, aproximativ 23,1, și aproximativ 26,1 grade 2-theta; și Forma XIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C.

40 Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XIII a Compusului 1, Forma I cuprinzând adăugarea Compusului 1, Forma I la o soluție tulbure de Compus 1 în THF, și agitare la 50 ± 1 °C pentru 2 zile.

45 În unele realizări, Forma XIII poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XIII-a

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XIII-a, care este descrisă mai jos în exemple.

50 În unele realizări, Forma XIII-a are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,9, aproximativ 7,7, aproximativ 10,4, aproximativ 15,2, aproximativ 21,5, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

55 În unele realizări, Forma XIII-a are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,9, aproximativ 7,7, aproximativ 10,4, aproximativ 15,2, aproximativ 21,5, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIII-a are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,9, aproximativ 7,7, aproximativ 10,4, aproximativ 15,2, aproximativ 21,5, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIII-a are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,9, aproximativ 7,7, aproximativ 8,3, aproximativ 10,4, aproximativ 10,9, aproximativ 12,1, aproximativ 14,4, aproximativ 15,2, aproximativ 18,6, aproximativ 19,7, aproximativ 21,5, aproximativ 22,3, aproximativ 22,6, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

5 În unele realizări, Forma XIII-a are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,9, aproximativ 7,7, aproximativ 8,3, aproximativ 10,4, aproximativ 10,9, aproximativ 12,1, aproximativ 14,4, aproximativ 15,2, aproximativ 18,6, aproximativ 19,7, aproximativ 21,5, aproximativ 22,3, aproximativ 22,6, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

10 În unele realizări, Forma XIII-a are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,9, aproximativ 7,7, aproximativ 8,3, aproximativ 10,4, aproximativ 10,9, aproximativ 12,1, aproximativ 14,4, aproximativ 15,2, aproximativ 18,6, aproximativ 19,7, aproximativ 21,5, aproximativ 22,3, aproximativ 22,6, și aproximativ 26,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIII-a are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 43.

15 În unele realizări, Forma XIII-a prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 75 °C și 276 °C. În unele realizări, Forma XIII-a prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 75 °C. În unele realizări, Forma

20 XIII-a prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XIII-a are o termogramă DSC substanțial cum s-a prezentat în Figura 44.

În unele realizări, Forma XIII-a are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,9, aproximativ 7,7, aproximativ 10,4, aproximativ 15,2, aproximativ 21,5, și aproximativ 26,2 grade 2-theta; și Forma XIII-a prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 75 °C și 276 °C.

25 Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XIII-a a Compusului 1 cuprinzând răcirea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în THF to -20 °C, și menținerea temperaturii la -20 °C pentru o perioadă de timp (*de exemplu*, 3 h).

În unele realizări, Forma XIII-a poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XIV

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XIV, care este descrisă mai jos în exemple.

35 În unele realizări, Forma XIV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,0, aproximativ 14,1, aproximativ 16,1, aproximativ 20,0, aproximativ 22,0, și aproximativ 25,8 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,0, aproximativ 14,1, aproximativ 16,1, aproximativ 20,0, aproximativ 22,0, și aproximativ 25,8 grade 2-theta.

40 În unele realizări, Forma XIV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,0, aproximativ 14,1, aproximativ 16,1, aproximativ 20,0, aproximativ 22,0, și aproximativ 25,8 grade 2-theta.

45 În unele realizări, Forma XIV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,0, aproximativ 8,6, aproximativ 9,2, aproximativ 9,6, aproximativ 10,3, aproximativ 11,5, aproximativ 12,2, aproximativ 14,1, aproximativ 14,5, aproximativ 16,1, aproximativ 17,6, aproximativ 18,3, aproximativ 18,7, aproximativ 19,3, aproximativ 20,0, aproximativ 22,0, aproximativ 22,3, aproximativ 22,9, și aproximativ 25,8 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,0, aproximativ 8,6, aproximativ 9,2, aproximativ 9,6, aproximativ 10,3, aproximativ 11,5, aproximativ 12,2, aproximativ 14,1, aproximativ 14,5, aproximativ 16,1, aproximativ 17,6, aproximativ 18,3, aproximativ 18,7, aproximativ 19,3, aproximativ 20,0, aproximativ 22,0, aproximativ 22,3, aproximativ 22,9, și aproximativ 25,8 grade 2-theta.

55 În unele realizări, Forma XIV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 7,0, aproximativ 8,6, aproximativ 9,2, aproximativ 9,6, aproximativ 10,3, aproximativ 11,5, aproximativ 12,2, aproximativ 14,1, aproximativ 14,5, aproximativ 16,1, aproximativ 17,6, aproximativ 18,3, aproximativ 18,7, aproximativ 19,3, aproximativ 20,0, aproximativ 22,0, aproximativ 22,3, aproximativ 22,9, și aproximativ 25,8 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIV are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 45.

În unele realizări, Forma XIV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 78 °C, 118 °C, și 277 °C. În unele realizări, Forma XIV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 78 °C. În unele realizări, Forma XIV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 118 °C. În unele realizări, Forma XIV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C. În unele realizări, Forma XIV are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 46. În unele realizări, Forma XIV are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 47.

În unele realizări, Forma XIV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 7,0, aproximativ 14,1, aproximativ 16,1, aproximativ 20,0, aproximativ 22,0, și aproximativ 25,8 grade 2-theta; și Forma XIV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 78 °C, 118 °C, și 277 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XIV a Compusului 1 cuprinzând evaporarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în DMF la 25 ± 1 °C.

În unele realizări, Forma XIV poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XV

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XV, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 8,9, aproximativ 9,2, aproximativ 15,6, aproximativ 18,5, și aproximativ 22,4.

În unele realizări, Forma XV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,9, aproximativ 9,2, aproximativ 15,6, aproximativ 18,5, și aproximativ 22,4.

V are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre 8,9 9,2, aproximativ 15,6, aproximativ 18,5, și aproximativ 22,4.

În unele realizări, Forma XV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,9, aproximativ 8,9, aproximativ 9,2, aproximativ 15,6, aproximativ 16,6, aproximativ 18,5, aproximativ 20,3, aproximativ 21,4, aproximativ 21,8, aproximativ 22,4, aproximativ 24,5, aproximativ 24,9, aproximativ 30,0, și aproximativ 31,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 8,9, aproximativ 9,2, aproximativ 15,6, aproximativ 16,6, aproximativ 18,5, aproximativ 20,3, aproximativ 21,4, aproximativ 21,8, aproximativ 22,4, aproximativ 24,5, aproximativ 24,9, aproximativ 30,0, și aproximativ 31,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 8,9, aproximativ 9,2, aproximativ 15,6, aproximativ 16,6, aproximativ 18,5, aproximativ 20,3, aproximativ 21,4, aproximativ 21,8, aproximativ 22,4, aproximativ 24,5, aproximativ 24,9, aproximativ 30,0, și aproximativ 31,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XV are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 48.

În unele realizări, Forma XV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 119 °C și 276 °C. În unele realizări, Forma XV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 119 °C. În unele realizări, Forma XV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XV are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 49. În unele realizări, Forma XV are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 50.

În unele realizări, Forma XV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 8,9, aproximativ 9,2, aproximativ 15,6, aproximativ 18,5, și aproximativ 22,4; și Forma XV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 119 °C și 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XV a Compusului 1 cuprinzând evaporarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în DMSO la 25 ± 1 °C.

În unele realizări, Forma XV poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XVI

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XVI, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XVI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 10,7, aproximativ 14,0, aproximativ 14,9, aproximativ 16,0, și aproximativ 19,9.

În unele realizări, Forma XVI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 10,7, aproximativ 14,0, aproximativ 14,9, aproximativ 16,0, și aproximativ 19,9.

În unele realizări, Forma XVI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 10,7, aproximativ 14,0, aproximativ 14,9, aproximativ 16,0, și aproximativ 19,9.

În unele realizări, Forma XVI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,7, aproximativ 14,0, aproximativ 14,9, aproximativ 16,0, aproximativ 17,5, aproximativ 18,5, aproximativ 19,2, aproximativ 19,9, aproximativ 22,2, aproximativ 23,5, aproximativ 24,5, aproximativ 25,4, aproximativ 25,7, aproximativ 26,1, și aproximativ 30,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XVI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,7, aproximativ 14,0, aproximativ 14,9, aproximativ 16,0, aproximativ 17,5, aproximativ 18,5, aproximativ 19,2, aproximativ 19,9, aproximativ 22,2, aproximativ 23,5, aproximativ 24,5, aproximativ 25,4, aproximativ 25,7, aproximativ 26,1, și aproximativ 30,2 grade 2-theta.

VI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre 6,8 9,4, aproximativ 10,7, aproximativ 14,0, aproximativ 14,9, aproximativ 16,0, 17,5, aproximativ 18,5, aproximativ 19,2, aproximativ 19,9, aproximativ 22,2, aproximativ 23,5, aproximativ 24,5, aproximativ 25,4, aproximativ 25,7, aproximativ 26,1, și aproximativ 30,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XVI are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 51.

În unele realizări, Forma XVI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XVI are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 52. În unele realizări, Forma XVI are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 53.

În unele realizări, Forma XVI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 10,7, aproximativ 14,0, aproximativ 14,9, aproximativ 16,0, și aproximativ 19,9; și Forma XVI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XVI a Compusului 1 cuprinzând evaporarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în THF la 50 ± 1 °C.

În unele realizări, Forma XVI poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XVII

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XVII, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XVII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 15,7, aproximativ 18,1, aproximativ 18,4, și aproximativ 32,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XVII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 15,7, aproximativ 18,1, aproximativ 18,4, și aproximativ 32,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XVII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 15,7, aproximativ 18,1, aproximativ 18,4, și aproximativ 32,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XVII are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 54.

În unele realizări, Forma XVII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 119 °C și 276 °C. În unele realizări, Forma XVII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 119 °C. În unele realizări, Forma

XVII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XVII are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 55. În unele realizări, Forma XVII are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 56.

În unele realizări, Forma XVII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 15,7, aproximativ 18,1, aproximativ 18,4, și aproximativ 32,2 grade 2-theta; și Forma XVII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 119 °C și 276 °C.

5 Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XVII a Compusului 1 cuprinzând evaporare a unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în DMSO la 50 ± 1 °C.

În unele realizări, Forma XVII poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

10 **Compusul 1 Forma XVIII**

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XVIII, care este descrisă mai jos în exemple.

VIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre 9,4 14,6, aproximativ 16,2, aproximativ 17,5, aproximativ 18,8, aproximativ 22,3, și aproximativ 22,7 grade 2-theta.

15 În unele realizări, Forma XVIII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,4, aproximativ 14,6, aproximativ 16,2, aproximativ 17,5, aproximativ 18,8, aproximativ 22,3, și aproximativ 22,7 grade 2-theta.

20 În unele realizări, Forma XVIII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,4, aproximativ 14,6, aproximativ 16,2, aproximativ 17,5, aproximativ 18,8, aproximativ 22,3, și aproximativ 22,7 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XVIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,3, aproximativ 11,9, aproximativ 12,6, aproximativ 13,4, aproximativ 14,6, aproximativ 16,2, aproximativ 17,5, aproximativ 18,3, aproximativ 18,8, aproximativ 20,8, aproximativ 22,3, aproximativ 22,7, și aproximativ 25,4 grade 2-theta.

25 În unele realizări, Forma XVIII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,3, aproximativ 11,9, aproximativ 12,6, aproximativ 13,4, aproximativ 14,6, aproximativ 16,2, aproximativ 17,5, aproximativ 18,3, aproximativ 18,8, aproximativ 20,8, aproximativ 22,3, aproximativ 22,7, și aproximativ 25,4 grade 2-theta.

30 În unele realizări, Forma XVIII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,3, aproximativ 11,9, aproximativ 12,6, aproximativ 13,4, aproximativ 14,6, aproximativ 16,2, aproximativ 17,5, aproximativ 18,3, aproximativ 18,8, aproximativ 20,8, aproximativ 22,3, aproximativ 22,7, și aproximativ 25,4 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XVIII are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 57.

35 În unele realizări, Forma XVIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XVIII are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 58. În unele realizări, Forma XVIII are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 59.

40 În unele realizări, Forma XVIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 9,4, aproximativ 14,6, aproximativ 16,2, aproximativ 17,5, aproximativ 18,8, aproximativ 22,3, și aproximativ 22,7 grade 2-theta; și Forma XVIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XVIII a Compusului 1 cuprinzând adăugarea de hexan la o soluție saturată de Compus 1, Forma I în cloroform.

45 În unele realizări, Forma XVIII poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

50 **Compusul 1 Forma XIX**

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XIX, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XIX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,7, aproximativ 10,0, aproximativ 17,4, aproximativ 18,0, aproximativ 20,2, și aproximativ 21,4 grade 2-theta.

55 În unele realizări, Forma XIX are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,7, aproximativ 10,0, aproximativ 17,4, aproximativ 18,0, aproximativ 20,2, și aproximativ 21,4 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIX are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,7, aproximativ 10,0, aproximativ 17,4, aproximativ 18,0, aproximativ 20,2, și aproximativ 21,4 grade 2-theta.

5 În unele realizări, Forma XIX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,9, aproximativ 6,7, aproximativ 9,4, aproximativ 10,0, aproximativ 13,6, aproximativ 17,4, aproximativ 18,0, aproximativ 20,2, aproximativ 21,4, aproximativ 22,1, și aproximativ 25,0 grade 2-theta.

IX are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre 3,9 6,7, aproximativ 9,4, aproximativ 10,0, aproximativ 13,6, aproximativ 17,4, 18,0, aproximativ 20,2, aproximativ 21,4, aproximativ 22,1, și aproximativ 25,0 grade 2-theta.

10 În unele realizări, Forma XIX are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 6,7, aproximativ 9,4, aproximativ 10,0, aproximativ 13,6, aproximativ 17,4, aproximativ 18,0, aproximativ 20,2, aproximativ 21,4, aproximativ 22,1, și aproximativ 25,0 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XIX are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 60.

15 În unele realizări, Forma XIX prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XIX are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 61. În unele realizări, Forma XIX are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 62.

20 În unele realizări, Forma XIX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,7, aproximativ 10,0, aproximativ 17,4, aproximativ 18,0, aproximativ 20,2, și aproximativ 21,4 grade 2-theta; și Forma XIX prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C.

25 Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XIX a Compusului 1 cuprinzând adăugarea de metanol la o soluție saturată de Compus 1, Forma I în diclorometan. În unele realizări, Forma XIX poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XX

30 Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XX, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 9,2, aproximativ 14,7, aproximativ 18,6, aproximativ 22,5, și aproximativ 23,0.

În unele realizări, Forma XX are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,2, aproximativ 14,7, aproximativ 18,6, aproximativ 22,5, și aproximativ 23,0.

35 În unele realizări, Forma XX are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,2, aproximativ 14,7, aproximativ 18,6, aproximativ 22,5, și aproximativ 23,0.

În unele realizări, Forma XX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 9,2, aproximativ 14,7, aproximativ 15,6, aproximativ 18,6, aproximativ 22,3, aproximativ 22,5, aproximativ 23,0, aproximativ 24,7, și aproximativ 29,5 grade 2-theta.

40 În unele realizări, Forma XX are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,2, aproximativ 14,7, aproximativ 15,6, aproximativ 18,6, aproximativ 22,3, aproximativ 22,5, aproximativ 23,0, aproximativ 24,7, și aproximativ 29,5 grade 2-theta.

45 În unele realizări, Forma XX are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 9,2, aproximativ 14,7, aproximativ 15,6, aproximativ 18,6, aproximativ 22,3, aproximativ 22,5, aproximativ 23,0, aproximativ 24,7, și aproximativ 29,5 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XX are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 63.

50 În unele realizări, Forma XX prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 108 °C, 202 °C, și 277 °C. În unele realizări, Forma XX prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 108 °C. În unele realizări, Forma XX prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 202 °C. În unele realizări, Forma XX prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C. În unele realizări, Forma XX are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 64. În unele realizări, Forma XX are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 65.

55 În unele realizări, Forma XX are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 9,2, aproximativ 14,7, aproximativ 18,6, aproximativ 22,5, și aproximativ 23,0; și Forma XX prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 108 °C, 202 °C, și 277 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XX a Compusului 1 cuprinzând adăugarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în diclorometan la metil t-butil eter.

În unele realizări, Forma XX poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XXI

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XXI, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XXI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 10,3, aproximativ 14,2, aproximativ 20,7, aproximativ 22,6, aproximativ 24,2, și aproximativ 27,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 10,3, aproximativ 14,2, aproximativ 20,7, aproximativ 22,6, aproximativ 24,2, și aproximativ 27,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 10,3, aproximativ 14,2, aproximativ 20,7, aproximativ 22,6, aproximativ 24,2, și aproximativ 27,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 3,9, aproximativ 6,5, aproximativ 10,3, aproximativ 13,2, aproximativ 14,2, aproximativ 17,5, aproximativ 19,4, aproximativ 20,7, aproximativ 22,6, aproximativ 24,2, și aproximativ 27,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 6,5, aproximativ 10,3, aproximativ 13,2, aproximativ 14,2, aproximativ 17,5, aproximativ 19,4, aproximativ 20,7, aproximativ 22,6, aproximativ 24,2, și aproximativ 27,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 3,9, aproximativ 6,5, aproximativ 10,3, aproximativ 13,2, aproximativ 14,2, aproximativ 17,5, aproximativ 19,4, aproximativ 20,7, aproximativ 22,6, aproximativ 24,2, și aproximativ 27,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXI are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 66.

În unele realizări, Forma XXI prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C, și 277 °C. În unele realizări, Forma XXI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 201 °C. În unele realizări, Forma

XXI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C. În unele realizări, Forma XXI are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 67. În

unele realizări, Forma XXI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 10,3, aproximativ 14,2, aproximativ 20,7, aproximativ 22,6, aproximativ 24,2, și aproximativ 27,1 grade 2-theta; și Forma XXI prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C, și 277 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XXI a Compusului 1 cuprinzând adăugarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în diclorometan la toluen.

În unele realizări, Forma XXI poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XXII

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XXII, care este descrisă mai jos în exemple.

XXII țin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre 6,8 9,4, aproximativ 10,1, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 14,3, 17,5, aproximativ 18,5, și aproximativ 22,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,1, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 14,3, aproximativ 17,5, aproximativ 18,5, și aproximativ 22,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,1, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 14,3, aproximativ 17,5, aproximativ 18,5, și aproximativ 22,2 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,1, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 13,3, aproximativ 14,3, aproximativ 15,8, aproximativ 17,5, aproximativ 18,0, aproximativ 18,5, aproximativ 19,2, aproximativ 19,8, aproximativ 22,2, aproximativ 25,3, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,1, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 13,3, aproximativ 14,3, aproximativ 15,8, aproximativ 17,5, aproximativ 18,0, aproximativ 18,5, aproximativ 19,2, aproximativ 19,8, aproximativ 22,2, aproximativ 25,3, și aproximativ 26,1 grade 2theta.

5 În unele realizări, Forma XXII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,1, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 13,3, aproximativ 14,3, aproximativ 15,8, aproximativ 17,5, aproximativ 18,0, aproximativ 18,5, aproximativ 19,2, aproximativ 19,8, aproximativ 22,2, aproximativ 25,3, și aproximativ 26,1 grade 2theta.

10 În unele realizări, Forma XXII are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 68.

În unele realizări, Forma XXII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XXII are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 69.

15 În unele realizări, Forma XXII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 10,1, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 14,3, aproximativ 17,5, aproximativ 18,5, și aproximativ 22,2 grade 2-theta; și Forma XXII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XXII a Compusului 1 cuprinzând adăugarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în diclorometan la metanol.

20 În unele realizări, Forma XXII poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XXIII

25 Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XXIII, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XXIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 12,0, aproximativ 12,7, aproximativ 21,0, aproximativ 24,9, și aproximativ 25,6 grade 2theta.

30 În unele realizări, Forma XXIII are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 12,0, aproximativ 12,7, aproximativ 21,0, aproximativ 24,9, și aproximativ 25,6 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXIII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 12,0, aproximativ 12,7, aproximativ 21,0, aproximativ 24,9, și aproximativ 25,6 grade 2theta.

35 În unele realizări, Forma XXIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 12,0, aproximativ 12,7, aproximativ 13,2, aproximativ 14,3, aproximativ 18,9, aproximativ 19,6, aproximativ 21,0, aproximativ 24,9, și aproximativ 25,6 grade 2-theta.

XIII țin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 12,0, aproximativ 12,7, aproximativ 13,2, aproximativ 14,3, aproximativ 18,9, aproximativ 19,6, aproximativ 21,0, aproximativ 24,9, și aproximativ 25,6 grade 2-theta.

40 În unele realizări, Forma XXIII are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 12,0, aproximativ 12,7, aproximativ 13,2, aproximativ 14,3, aproximativ 18,9, aproximativ 19,6, aproximativ 21,0, aproximativ 24,9, și aproximativ 25,6 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXIII are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 70.

45 În unele realizări, Forma XXIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C. În unele realizări, Forma XXIII are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 71. În unele realizări, Forma XXIII are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 72.

50 În unele realizări, Forma XXIII are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 12,0, aproximativ 12,7, aproximativ 21,0, aproximativ 24,9, și aproximativ 25,6 grade 2theta; și Forma XXIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XXIII a Compusului 1 cuprinzând răcirea a 10 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I în diclorometan la -20 °C, și menținerea temperaturii la -20 °C timp de 3 ore.

55 În unele realizări, Forma XXIII poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XXIV

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XXIV, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XXIV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 8,6, aproximativ 15,6, aproximativ 18,1, aproximativ 20,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, și aproximativ 25,5 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXIV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,6, aproximativ 15,6, aproximativ 18,1, aproximativ 20,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, și aproximativ 25,5 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXIV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,6, aproximativ 15,6, aproximativ 18,1, aproximativ 20,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, și aproximativ 25,5 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXIV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 8,6, aproximativ 9,7, aproximativ 13,8, aproximativ 15,6, aproximativ 17,4, aproximativ 18,1, aproximativ 19,4, aproximativ 20,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, aproximativ 25,5, aproximativ 26,0, aproximativ 27,5, și aproximativ 27,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXIV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,6, aproximativ 9,7, aproximativ 13,8, aproximativ 15,6, aproximativ 17,4, aproximativ 18,1, aproximativ 19,4, aproximativ 20,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, aproximativ 25,5, aproximativ 26,0, aproximativ 27,5, și aproximativ 27,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXIV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 8,6, aproximativ 9,7, aproximativ 13,8, aproximativ 15,6, aproximativ 17,4, aproximativ 18,1, aproximativ 19,4, aproximativ 20,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,9, aproximativ 24,2, aproximativ 25,5, aproximativ 26,0, aproximativ 27,5, și aproximativ 27,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXIV are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 73.

În unele realizări, Forma XXIV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C. În unele realizări, Forma XXIV are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 74. În unele realizări, Forma XXIV are o termogramă TGA substanțial cum s-a reprezentat în Figura 75.

XIV țin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre 8,6 15,6, aproximativ 18,1, aproximativ 20,4, aproximativ 22,2, aproximativ 22,9, 24,2, și aproximativ 25,5 grade 2-theta; și Forma XXIV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XXIV a Compusului 1 cuprinzând ciclarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în DMF între 5-50 °C pentru o perioadă de timp (de exemplu, cel puțin trei zile sau cel puțin 72 ore).

În unele realizări, Forma XXIV poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XXV

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XXV, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XXV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 16,6, aproximativ 18,4, aproximativ 20,4, aproximativ 22,4, aproximativ 24,4, aproximativ 24,9 și aproximativ 29,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 16,6, aproximativ 18,4, aproximativ 20,4, aproximativ 22,4, aproximativ 24,4, aproximativ 24,9 și aproximativ 29,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 16,6, aproximativ 18,4, aproximativ 20,4, aproximativ 22,4, aproximativ 24,4, aproximativ 24,9 și aproximativ 29,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 16,6, aproximativ 18,4, aproximativ 20,4, aproximativ 21,7, aproximativ 22,4, aproximativ 24,4, aproximativ 24,9, aproximativ 25,7, aproximativ 29,9, aproximativ 31,9, aproximativ 35,8, și aproximativ 38,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXV are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 16,6, aproximativ 18,4, aproximativ 20,4, aproximativ 21,7, aproximativ 22,4, aproximativ

24,4, aproximativ 24,9, aproximativ 25,7, aproximativ 29,9, aproximativ 31,9, aproximativ 35,8, și aproximativ 38,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXV are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 16,6, aproximativ 18,4, aproximativ 20,4, aproximativ 21,7, aproximativ 22,4, aproximativ 24,4, aproximativ 24,9, aproximativ 25,7, aproximativ 29,9, aproximativ 31,9, aproximativ 35,8, și aproximativ 38,9 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXV are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 76.

În unele realizări, Forma XXV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 113 °C și 276 °C. În unele realizări, Forma XXV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 113 °C. În unele realizări, Forma XXV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. În unele realizări, Forma XXIV are o termogramă DSC substanțial cum s-a reprezentat în Figura 77.

În unele realizări, Forma XXV are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 16,6, aproximativ 18,4, aproximativ 20,4, aproximativ 22,4, aproximativ 24,4, aproximativ 24,9 și aproximativ 29,9 grade 2-theta; și Forma XXV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 113 °C și 276 °C.

Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XXV a Compusului 1 cuprinzând ciclarea unei soluții saturate de Compus 1, Forma I în DMSO între 5-50 °C pentru o perioadă de timp (de exemplu, cel puțin trei zile sau cel puțin 72 ore).

În unele realizări, Forma XXV poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Compusul 1 Forma XXVI

Este furnizată aici o formă solidă a Compusului 1 având Forma XXVI, care este descrisă mai jos în exemple.

În unele realizări, Forma XXVI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,9, aproximativ 19,9, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXVI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,9, aproximativ 19,9, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXVI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,9, aproximativ 19,9, și aproximativ 26,1 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXVI are cel puțin un maxim caracteristic XRPD selectat dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 9,9, aproximativ 10,6, aproximativ 19,9, aproximativ 25,7, aproximativ 26,1, și aproximativ 27,4 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXVI are cel puțin două maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 9,9, aproximativ 10,6, aproximativ 19,9, aproximativ 25,7, aproximativ 26,1, și aproximativ 27,4 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXVI are cel puțin trei maxime caracteristice XRPD selectate dintre aproximativ 6,8, aproximativ 9,4, aproximativ 9,9, aproximativ 10,6, aproximativ 19,9, aproximativ 25,7, aproximativ 26,1, și aproximativ 27,4 grade 2-theta.

În unele realizări, Forma XXVI are un tipar XRPD cu maxime caracteristice substanțial așa cum s-a prezentat în Figura 78.

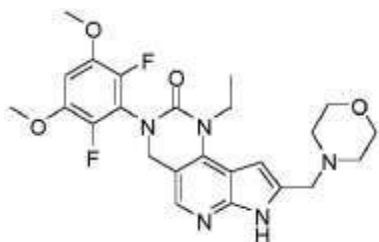
Sunt furnizate aici de asemenea procedee pentru prepararea Formei XXVI a Compusului 1 cuprinzând uscarea Compusului 1, Forma V sub vid la 50 °C pentru o perioadă de timp (de exemplu, 3 zile).

În unele realizări, Forma XXVI poate fi izolată cu o puritate de cel puțin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma I poate fi izolată cu o puritate mai mare de aproximativ 99%.

Procedeu pentru Prepararea Compusului 1

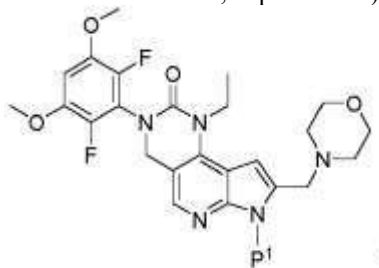
Compusul pentru utilizare conform invenției, cum s-a definit prin revendicări, poate fi preparat în conformitate cu procedeele descrise aici. Este descris aici un procedeu pentru prepararea Compusului 1, unde procedeu poate fi adecvat pentru extindere la scară mare. Un procedeu de preparare a Compusului 1 este descris în Brevetul SUA nr. 9.611.267.

Este descris aici un procedeu de realizare a Compusului 1 având formula:



Compus 1

sau o sare a acestuia, cuprinzând a) deprotejarea Compusului F8 având formula:



Compus F8

sau unei sări a acestuia, în care P¹ este o grupare de protecție amino. În unele realizări, P¹ este arilsulfonil. În unele realizări, P¹ este fenilsulfonil sau toluensulfonil.

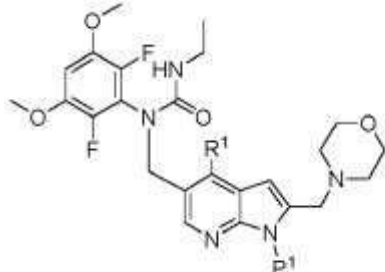
5

În unele realizări, deprotejarea din etapa a) cuprinde punerea în reacție a Compusului F8 cu un agent de deprotejare adecvat. În unele realizări, deprotejarea cuprinde tratarea cu bază. În unele realizări, baza este hidroxid de sodiu sau hidroxid de potasiu. În unele realizări, baza este hidroxid de sodiu apos sau hidroxid de potasiu apos. În unele realizări, baza apoasă este o soluție a bazei 1 M. În unele realizări, deprotejarea este efectuată într-un solvent adecvat la o temperatură de 70-90 °C (de exemplu, 80 °C). În unele realizări, solventul adecvat este 1,4-dioxan. În unele realizări, baza este prezentă în ≥ 2 , ≥ 3 , sau ≥ 4 echivalenți molari față de compusul cu Formula II.

10

În unele realizări, Compusul 1 și Compusul F8 nu sunt, preferabil, în formele lor de sare. În unele realizări, Compusul F8, sau o sare a acestuia, este produs printr-un procedeu cuprinzând b) punerea în reacție a Compusului F7 având formula:

15



Compus F7

sau a unei sări a acestuia, în care R¹ este Cl,

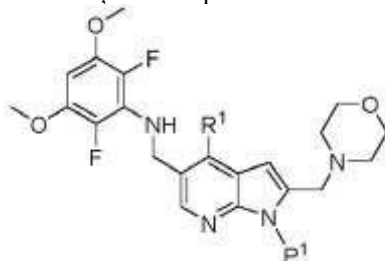
Br, sau I, cu o bază.

În unele realizări, Compusul F7 și Compusul F8 nu sunt, preferabil, în formele lor de sare.

În unele realizări, baza din etapa b) este hexametildisilazidă de litiu ("LHMDS"), hexametildisilazidă de sodiu ("NHMDS"), hexametildisilazidă de potasiu ("KHMDS"), sau diizopropil amidă de litiu ("LDA"). În unele realizări, reacția compusului F7 și baza este efectuată în THF la temperatura ambiantă.

20

În unele realizări, Compusul F7, sau o sare a acestuia, este produs printr-un procedeu cuprinzând c) punerea în reacție a Compusului F6 având formula:



Compus F6

sau o sare a acestuia, cu izocianat de etil.

25

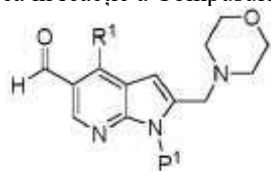
În unele realizări, procedeul cuprinde în plus purificarea Compusului F7. În unele realizări, purificarea cuprinde amestecarea compusului F7 cu un prim solvent organic la o temperatură ridicată pentru

a produce un prim amestec; filtrarea primului amestec pentru a produce un prim solid; amestecarea primului solid cu apă pentru a produce un al doilea amestec; filtrarea celui de al doilea amestec pentru a produce un al doilea solid; și amestecarea celui de al doilea solid cu un al doilea solvent organic. În anumite realizări, primul solvent organic este acetonitril și al doilea solvent organic este heptan.

5 În unele realizări, punerea în reacție din etapa c) este efectuată în prezența unui acid. În unele realizări, acidul este acid metansulfonic, acid toluensulfonic, sau HCl.

În unele realizări, reacția Compusului F6 cu izocianat de etil este efectuată în acetonitril la temperatura ambiantă.

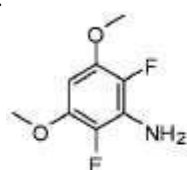
10 d) În unele realizări, Compusul F6, sau o sare a acestuia, este produs printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului F4 având formula:



Compus F4

sau a unei sări a acestuia, cu Compus F5 având

formula:



Compus F5

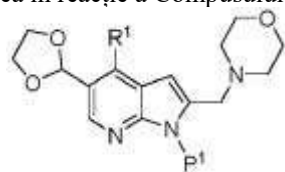
sau o sare a acestuia, în prezența unui Lewis acid și

a unui agent reducător, în care P¹ este o grupare de protecție amino și R¹ este Cl, Br sau I.

15 În unele realizări, Compusul F4 și Compusul F5 nu sunt, preferabil, în formele lor de sare. În unele realizări, acidul Lewis în etapa d) este clorotrimetilsilan. În unele realizări, agentul reducător este complex boran-THF ("BH₃-THF").

În unele realizări, reacția Compusului F4 și Compusului F5 este efectuată în DMF la temperatura camerei.

20 e) În unele realizări, Compusul F4, sau o sare a acestuia, este produs printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului F3 având formula:



Compus F3

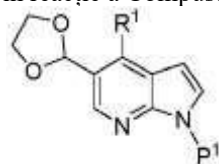
sau o sare a acestuia, cu un acid. În unele realizări, P¹

este o grupare de protecție amino. În unele realizări, R¹ este Cl, Br, sau I.

25 În unele realizări, Compusul F3 și Compusul F4 nu sunt, preferabil, în formele lor de sare. În unele realizări, acidul din etapa e) este un acid apos. În unele realizări, acidul este HCl sau acid sulfuric. În unele realizări, acidul este HCl apos sau acid sulfuric apos.

În unele realizări, reacția unui Compus F3 este efectuată în diclorometan la temperatura camerei.

În unele realizări, Compus F3, sau o sare a acestuia, este produs printr-un procedeu cuprinzând f) punerea în reacție a Compusului F2 având formula:



Compus F2

sau a unei sări a acestuia, cu N-formilmorfolină în prezența

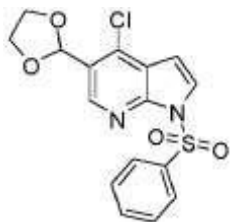
unei baze pentru a forma un amestec; și punerea în contact a amestecului cu morfolină și un acid în prezența unui agent reducător. În unele realizări, Compusul F2 și Compusul F3 nu sunt în formele lor de sare.

În unele realizări, baza din etapa f) este diizopropilamidă de litiu sau hexametildisilazidă de litiu.

35 În unele realizări, reacția Compusului F2 cu bază este efectuată în THF la o temperatură redusă. În anumite realizări, temperatura este ≤ -50 °C, ≤ -60 °C, sau ≤ -70 °C.

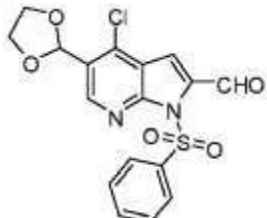
În unele realizări, agentul reducător din etapa f) este triacetoxiborohidruță de sodiu, borohidruță de sodiu, sau cianoborohidruță de sodiu. În unele realizări, acidul în etapa f) este acid acetic. În unele realizări, punerea în reacție în etapa f) este efectuată la temperatura ambiantă. De asemenea, este descris un procedeu pentru prepararea Compusului 1 cuprinzând:

40 a) punerea în contact a Compusului 2 având formula:



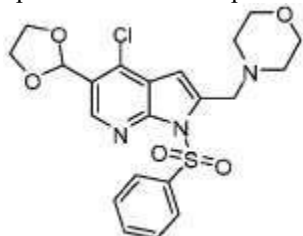
Compus 2 cu N-formilmorfolină în prezența unei baze pentru a forma

Compusul 2a având formula:



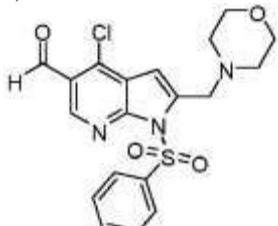
Compus 2a;

- 5 b) punerea în reacție a Compusului 2a cu morfolină în prezența unui acid și unui agent
 5 reducător pentru a forma Compusul 3 având formula:



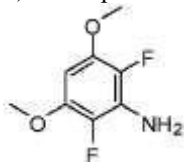
Compus 3;

- c) transformarea compusului 3 în compusul 4 având formula:



Compus 4;

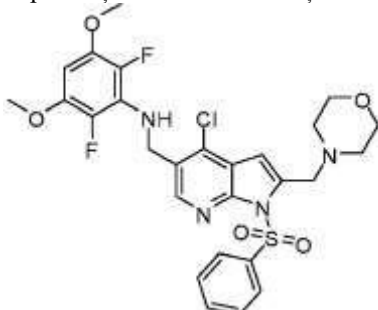
- d) punerea în reacție a compusului 4 cu compusul 5 având formula:



Compus 5

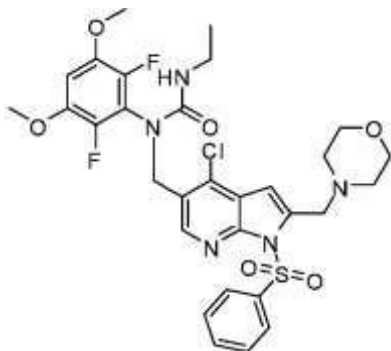
10

în prezența unui Lewis acid și unui agent reducător pentru a forma compusul 6 având formula:



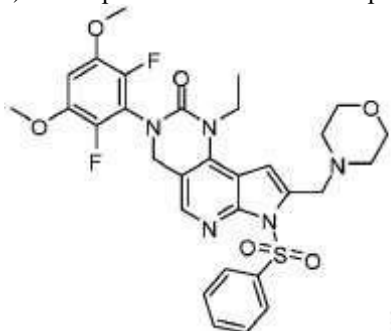
Compus 6;

- e) punerea în reacție a compusului 6 cu izocianat de etil pentru a forma compusul 7 având
 formula:



Compus 7;

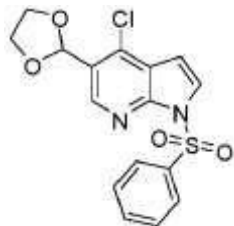
f) punerea în contact a compusului 7 cu o bază pentru a forma compusul 8 având formula:



Compus 8;

- g) punerea în contact a compusului 8 cu o bază pentru a produce Forma I a Compusului 1.
- 5 În unele realizări, procedeul cuprinde în plus recristalizarea Compusului 1 într-un solvent pentru a produce Forma I a Compusului 1. În unele realizări, solventul este un amestec de diclorometan și metil t-butil eter. În unele realizări, baza în etapa a) este diizopropil amidă de litiu.
- În unele realizări, acidul în etapa b) este acid acetic. În unele realizări, agentul reducător în etapa b) este triacetoxiborohidruură de sodiu. În unele realizări, acidul în etapa b) este acid acetic și agentul
- 10 reducător în etapa b) este triacetoxiborohidruură de sodiu.
- În unele realizări, transformarea din etapa c) este efectuată în prezența acidului clorhidric apos.
- În unele realizări, acidul Lewis în etapa d) este clorotrimetilsilan. În unele realizări, agentul reducător este BH_3 -THF. În unele realizări, acidul Lewis în etapa d) este clorotrimetilsilan și agentul
- 15 reducător în etapa d) este BH_3 -THF.
- În unele realizări, punerea în reacție în etapa e) cuprinde în plus purificarea Compusului 7.
- În unele realizări, baza în etapa f) este hexametildisilazidă de litiu.
- În unele realizări, baza în etapa g) este NaOH.

De asemenea este descris un procedeu pentru prepararea compusului 2 având formula:



Compus 2

cuprinzând:

- 20 a) punerea în contact a 1H-pirol[2,3-b]piridinei cu un agent oxidant pentru a forma 1H-pirol[2,3-b]piridină 7-oxid;
- b) punerea în reacție a 1H-pirol[2,3-b]piridină 7-oxidului cu un agent de clorinare pentru a forma
- 4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridină;
- 25 c) punerea în reacție a 4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridinei cu clorură de triizopropilsilil în prezența unei baze pentru a forma 4-cloro-1-(triizopropilsilil)-1H-pirol[2,3-b]piridină;
- d) punerea în reacție a 4-cloro-1-(triizopropilsilil)-1H-pirol[2,3-b]piridinei cu N,N-dimetilformamidă în prezența unei baze pentru a forma 4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă;
- 30 e) punerea în reacție a 4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-carbaldehidei cu clorură de benzensulfonil în prezența unei baze pentru a forma 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă; și

f) punerea în reacție a 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă cu etilen glicol în prezența unui acid pentru a produce compusul 2.

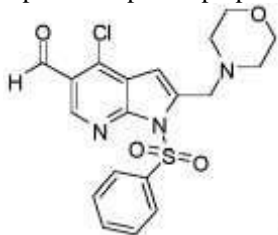
În unele realizări, agentul oxidant în etapa a) este acid m-cloroperoxibenzoic sau peroxid de hidrogen. În unele realizări, reacția este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, reacția este efectuată în diclorometan. În unele realizări, reacția este efectuată la o temperatură redusă. În unele realizări, reacția a fost efectuată între -5-15 °C sau între 0-10 °C.

În unele realizări, agentul de clorinare în etapa b) este clorură de metansulfonil, clorură de tionil, sau N-clorosuccinimidă. În unele realizări, reacția este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, reacția este efectuată în DMF. În unele realizări, reacția este efectuată la o temperatură ridicată. În unele realizări, reacția este efectuată la ≥ 70 °C, ≥ 80 °C, sau ≥ 90 °C. În unele realizări, baza în etapa c) este hidruură de sodiu. În unele realizări, reacția în etapa c) este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, reacția în etapa c) este efectuată în THF. În unele realizări, reacția în etapa c) este efectuată la temperatura ambiantă. În unele realizări, reacția în etapa c) este efectuată la ≤ 30 °C sau ≤ 25 °C.

În unele realizări, baza în etapa d) este n-butillitiu, s-butillitiu, sau t-butillitiu. În unele realizări, reacția în etapa d) este efectuată la o temperatură redusă. În unele realizări, reacția în etapa d) este efectuată la ≤ 30 °C, ≤ 20 °C, ≤ 10 °C, sau ≤ 5 °C.

În unele realizări, baza în etapa e) este carbonat de cesiu. În anumite realizări, reacția în etapa e) este efectuată într-un solvent adecvat. În anumite realizări, reacția în etapa e) este efectuată în dimetil formamidă. În unele realizări, reacția în etapa e) este efectuată la o temperatură de ≤ 30 °C, < 20 °C, < 10 °C, sau ≤ 5 °C. În unele realizări, reacția în etapa e) este efectuată într-un solvent adecvat la un interval de temperaturi, *adică* de la 0 °C la temperatura ambiantă.

În unele realizări, acidul în etapa f) este acid p-toluensulfonic sau HCl. În unele realizări, etapa f) este efectuată la o temperatură ridicată. În unele realizări, etapa f) este efectuată la reflux. De asemenea este descris un procedeu pentru prepararea Compusului 4 având formula:

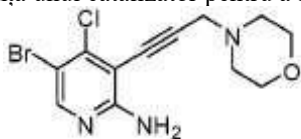


Compus 4 cuprinzând:

a) punerea în contact a 2-amino-4-cloropiridinei cu un agent de brominare pentru a forma 5brom-4-cloropiridin-2-amină;

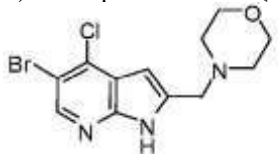
b) punerea în contact a 5-brom-4-cloropiridin-2-aminei cu un agent de iodinare pentru a forma 5bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-amină;

c) punerea în reacție a 5-bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-aminei cu 4-(prop-2-inil)morfolină în prezența unui catalizator pentru a forma Compusul 9 având formula:



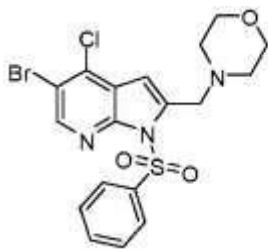
Compus 9

d) punerea în reacție a Compusului 9 cu o bază pentru a forma Compusul 10 având formula:



Compus 10

e) punerea în reacție a Compusului 10 cu clorură de benzensulfonil în prezența unei baze pentru a forma Compusul 11 având formula:



Compus 11

f) punerea în contact a Compusului 11 cu un agent halogenură de alchil-magneziu pentru a forma un amestec și adăugarea de N,N-dimetilformamidă la amestec pentru a produce Compusul 4.

În unele realizări, agentul de brominare în etapa a) este *N*-bromosuccinimidă. În unele realizări, punerea în contact în etapa a) este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, punerea în contact în etapa a) este efectuată în acetonitril. În unele realizări, punerea în contact în etapa a) este efectuată la o temperatură redusă. În unele realizări, punerea în contact în etapa a) este efectuată la ≤ 20 °C sau ≤ 15 °C. În unele realizări, punerea în contact în etapa a) este efectuată între 10-25 °C sau între 15-20 °C.

În unele realizări, agentul de iodinare în etapa b) este iod. În unele realizări, punerea în contact în etapa b) este efectuată în prezența unuia sau mai multor acizi. În unele realizări, punerea în contact în etapa b) este efectuată în prezența acidului sulfuric și acidului periodic. În unele realizări, punerea în contact în etapa b) este efectuată la o temperatură ridicată. În unele realizări, punerea în contact în etapa b) este efectuată între 75-85 °C sau 77-83 °C.

În unele realizări, catalizatorul în etapa c) este un catalizator metal de tranziție. În unele realizări, catalizatorul în etapa c) cuprinde o combinație de CuI și Pd(PPh₃)₄. În unele realizări, reacția în etapa c) este efectuată într-un solvent adecvat. În anumite realizări, reacția în etapa c) este efectuată în toluen. În anumite realizări, reacția în etapa c) este efectuată la o temperatură ridicată. În anumite realizări, reacția în etapa c) este efectuată la ≥ 40 °C, ≥ 50 °C, sau ≥ 60 °C.

În unele realizări, baza în etapa d) este KOtBu. În unele realizări, reacția în etapa d) este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, reacția în etapa d) este efectuată în THF. În anumite realizări, reacția în etapa d) este efectuată la o temperatură ridicată. În anumite realizări, reacția în etapa d) este efectuată între 25-40 °C sau între 30-35 °C.

În unele realizări, baza în etapa e) este NaH. În unele realizări, reacția în etapa e) este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, reacția în etapa e) este efectuată în THF. În unele realizări, reacția în etapa e) este efectuată între -5-10 °C sau 0-5 °C.

În unele realizări, agentul halogenură de alchil-magneziu în etapa e) este clorură de izopropilmagneziu. În unele realizări, punerea în contact în etapa f) este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, punerea în contact în etapa f) este efectuată în THF. În unele realizări, punerea în contact în etapa f) este efectuată între -15-5 °C sau -10-0 °C.

De asemenea este descris un procedeu pentru prepararea compusului 5 având formula:



Compus 5

cuprinzând:

a) punerea în contact a acidului pentafluorobenzoic cu un alchil alcool în prezența de clorură de tionil pentru a forma pentafluorobenzoat de metil;

b) punerea în reacție a pentafluorobenzoatului cu benzilamină în prezența unei baze pentru a forma 4-(benzilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoat de metil;

c) punerea în contact a 4-(benzilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoatului de metil cu metoxid de sodiu pentru a forma un amestec și adăugarea de apă la amestec pentru a genera acid 4-(benzilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoic;

d) încălzirea acidului 4-(benzilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoic pentru a genera *N*-benzil-

2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină; și

e) punerea în reacție a *N*-benzil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilinei cu formiat de amoniu în prezența paladiului pe carbon pentru a forma Compusul 5.

În unele realizări, alchil alcoolul în etapa a) este metanol. În anumite realizări, punerea în contact în etapa a) este efectuată la o temperatură ridicată. În unele realizări, punerea în contact în etapa a) este efectuată la reflux.

În unele realizări, baza în etapa b) este o amină terțiară. În unele realizări, baza în etapa b) este *N,N*-diizopropil etilamină. În unele realizări, reacția în etapa b) este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, reacția în etapa b) este efectuată în *N*-metilpirolidinonă. În unele realizări, reacția în etapa b) este efectuată la o temperatură ridicată. În unele realizări, reacția în etapa b) este efectuată la ≥ 55 °C, ≥ 60 °C, ≥ 65 °C, sau ≥ 70 °C.

În unele realizări, punerea în contact în etapa c) este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, punerea în contact în etapa c) este efectuată în metanol. În unele realizări, punerea în contact în etapa c) este efectuată la o temperatură ridicată. În unele realizări, punerea în contact în etapa c) este efectuată între 60-75 °C sau 76-70 °C.

În unele realizări, încălzirea în etapa d) este efectuată între 65-95 °C, între 70-90 °C, sau între 75-85 °C. În unele realizări, încălzirea în etapa d) este efectuată fără solvent. În unele realizări, încălzirea în etapa d) este efectuată fără un solvent.

În unele realizări, reacția în etapa e) este efectuată într-un solvent adecvat. În unele realizări, reacție în etapa e) este efectuată într-un amestec de etanol și acid acetic. În anumite realizări, reacția în etapa e) este efectuată într-un amestec 6:1 de etanol și acid acetic. În anumite realizări, reacția în etapa e) este efectuată la o temperatură ridicată. În anumite realizări, reacția în etapa e) este efectuată la ≥ 40 °C, ≥ 50 °C, sau ≥ 60 °C.

Procedeele descrise aici pot fi monitorizate în conformitate cu orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. De exemplu, formarea produsului poate fi monitorizată prin mijloace spectroscopice, cum ar fi spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (de exemplu, ^1H sau ^{13}C), spectroscopie cu infraroșii, spectrofotometrie (de exemplu, UV-vizibil), sau spectrometrie de masă; sau prin cromatografie cum ar fi cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC) sau cromatografie în strat subțire. Compușii obținuți prin reacții pot fi purificați prin orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. De exemplu, cromatografie (medie presiune) pe un adsorbant adecvat (de exemplu, silica gel, alumină și altele asemenea), HPLC, sau cromatografie preparativă în strat subțire; distilare; sublimare, triturare, sau recristalizare. Puritya compuşilor, în general, este determinată prin metode fizice cum ar fi măsurarea punctului de topire (în cazul unui solid), obținerea unui spectru RMN, sau efectuarea unei separări HPLC. Dacă punctul de topire scade, dacă sunt puține semnale nedorite în spectrul RMN, sau dacă sunt îndepărtate maxime străine în urme HPLC, se poate spune că a fost purificat compusul. În unele realizări, compușii sunt substanțial purificați.

Prepararea compușilor poate implica protejare și deprotejare a diferite grupări chimice. Necesitatea protejării și deprotejării, și selecția grupărilor de protecție adecvate pot fi cu ușurință determinate de către o persoană calificată în domeniu. Chimia grupărilor de protecție poate fi găsită, de exemplu, în Wuts și Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. a 4-a, John Wiley & Sons: New York, 2006, care este încorporată aici prin referință în întregime. Așa cum s-a utilizat în acest document, „grupare de protecție amino” se referă la orice grupare de protecție pentru protejarea aminelor. Exemple de grupări de protecție amino includ, dar nu sunt limitate la, fenilsulfonil, benziloxicarbonil (Cbz), 2,2,2-tricloroetoxicarbonil (Troc), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonil (Teoc), 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etoxicarbonil (Tsc), t-butoxicarbonil (BOC), 1adamantiloxicarbonil (Adoc), 2-adamantilcarbonil (2-Adoc), 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonil (Doc), ciclohexiloxicarbonil (Hoc), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonil (TcBOC), vinil, 2-cloroetil, 2fenilsulfoniletil, alil, benzil, 2-nitrobenzil, 4-nitrobenzil, difenil-4-piridilmetil, *N,N'*-dimetilhidrazinil, metoximetil, t-butoximetil (Bum), benziloximetil (BOM), sau 2-tetrahidropirani (THP), tri(C_{14} alchil)silil (de exemplu, tri(izopropil)silil), 1,1-dietoximetil, sau *N*-pivaloiloximetil (POM).

Reacțiile din procedeele descrise aici pot fi efectuate la temperaturi adecvate care pot fi determinate cu ușurință de către specialistul calificat. Temperaturile de reacție vor depinde de, de exemplu, punctele de topire și de fierbere ale reactivilor și solventului, dacă este prezent; termodinamica reacției (de exemplu, reacții puternic exoterme pot necesita să fie efectuate la temperaturi reduse); și cineticile reacției (de exemplu, un nivel ridicat al energiei de activare poate necesita temperaturi ridicate).

În unele realizări, concentrarea unei soluții cum s-a descris aici se referă la reducerea volumului unei soluții prin lăsarea solventului să se evapore, prin încălzirea soluției, prin supunerea soluției la presiune redusă, sau orice combinație a acestora.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „catalizator metal de tranziție” se referă la un metal catalizator, în care metalul este un element din grupa VIII din tabelul periodic (de exemplu, catalizator paladiu sau nichel) adecvat pentru a cataliza o reacție de cuplare carbon-carbon. Exemple de catalizator metal de tranziției includ, dar nu sunt limitate la, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dicloro(bis {di-*terf*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladiu (Pd-132), $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, și $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, unde (dppf) se referă la 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen și (dppp) se referă la 1,3bis(difenilfosfino)propan.

Exemple de catalizatori cu paladiu includ dar nu sunt limitate la $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dicloro(bis {di-*terf*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladiu (Pd-132), paladiu pe carbon, PdCl_2 ,

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, tris(dibenzilidenaceton)-dipaladiu(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 4-(di-*tert*-butilfosfino)-*N,N*dimetilaniilină-dicloropaladiu (2:1), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (de exemplu, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), și tetrakis(tri(*o*tolil)fosfină)paladiu(0).

În unele realizări, anti-solvent cum s-a descris aici se referă la un solvent în care Compusul 1 este mai puțin solubil față de un alt solvent sau amestec de solvenți în soluție. De exemplu, antisolvent poate include dar nu este limitat la benzen, ciclohexan, pentan, hexan, heptan (de exemplu, *n*-heptan), toluen, cicloheptan, metilciclohexan, heptan, etilbenzen, *m*-, *o*-, sau *p*-xilen, octan, indan, nonan, sau naftalină.

Reacțiile din procedeele descrise aici pot fi efectuate în solvenți adecvați care pot fi cu ușurință selectați de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenții adecvați pot fi substanțial nonreactivi cu materiile prime (reactanții), intermediarii, sau produsele la temperaturile la care sunt efectuate reacțiile, de exemplu, temperaturi care pot varia de la temperatura de congelare a solventului la temperatura de fierbere a solventului. O reacție dată poate fi efectuată într-un solvent sau într-un amestec de mai mult de un solvent. Depinzând de etapa de reacție particulară, pot fi selectați solvenții adecvați pentru o etapă de reacție particulară. În unele realizări, reacțiile pot fi efectuate în absența unui solvent, cum ar fi când cel puțin unul dintre reactivi este un lichid sau gaz.

Solvenții adecvați pot include solvenți halogenați cum ar fi tetraclorură de carbon, bromodiclorometan, dibromoclorometan, bromoform, cloroform, bromocloro-metan, dibromometan, butil clorură, diclorometan (clorură de metilen), tetracloro-etilen, tricloroetilen, 1,1,1-tricloroetan, 1,1,2-tricloroetan, 1,1-dicloroetan, 2-cloropropan, α,α,α -trifluorotoluen, 1,2-dicloroetan, 1,2dibromoetan, hexafluorobenzen, 1,2,4-triclorobenzen, 1,2-diclorobenzen, clorobenzen, fluorobenzen, amestecuri ale acestora și altele asemenea.

Solvenții eter adecvați includ: dimetoximetan, tetrahidrofuran, 1,3-dioxan, 1,4-dioxan, furan, tetrahidrofuran (THF), dietil eter, etilen glicol dimetil eter, etilen glicol dietil eter, dietilen glicol dimetil eter (bis(2-metoxietil)eter), dietilen glicol dietil eter, trietilen glicol dimetil eter, anisol, eter *tert*-butil metilic, amestecuri ale acestora și altele asemenea.

Solvenții protici adecvați pot include, cu titlu de exemplu și fără limitare, apă, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilen glicol, 1-propanol, 2-propanol, 2metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcool *izo*-butilic, alcool *tert*-butilic, 2-etoxietanol, dietilen glicol, 1, 2-, sau 3- pentanol, alcool neo-pentilic, alcool *tert*-pentilic, dietilen glicol eter monometilic, dietilen glicol eter monoetilic, ciclohexanol, alcool benzilic, fenol, sau glicerol.

Solvenții aprotici adecvați pot include, cu titlu de exemplu și fără limitare, *N,N*dimetilformamidă (DMF), *N,N*-dimetilacetamidă (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinonă (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinonă (DMI), *N*-metilpirolidinonă (NMP), formamidă, *N*metilacetamidă, *N*-metilformamidă, acetonitril, dimetil sulfoxid, propionitril, formiat de etil, macetat de etil, hexacloroacetonă, acetonă, etil metil cetonă, acetat de etil, sulfolan, *N,N*-dimetilpropionamidă, tetrametiluree, nitrometan, nitrobenzen, sau hexametilfosforamidă.

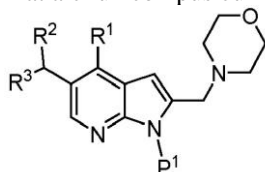
Solvenții hidrocarbură adecvați includ benzen, ciclohexan, pentan, hexan, toluen, cicloheptan, metilciclohexan, heptan, etilbenzen, *m*-, *o*-, sau *p*-xilen, octan, indan, nonan, sau naftalină.

Reacțiile din procedeele descrise aici pot fi efectuate în aer sau sub o atmosferă inertă. De obicei, reacții conținând reactivi sau produse care sunt substanțial reactive cu aerul poate fi efectuate utilizând tehnici de sinteză sensibile la aer care sunt bine cunoscute specialistului calificat.

Expresiile „temperatura ambiantă” și „temperatura camerei”, așa cum s-au utilizat în acest document, sunt înțelese în domeniu, și se referă în general la o temperatură, de exemplu, o temperatură de reacție, care este aproximativ temperatura din camera în care este efectuată reacția, de exemplu, o temperatură de la aproximativ 20 °C până la aproximativ 30 °C. Termenul „temperatură ridicată” așa cum s-a utilizat în acest document, este înțeles în domeniu, și se referă în general la o temperatură, de exemplu, o temperatură de reacție, care este mai mare decât temperatura camerei, de exemplu, mai mare de 30 °C.

Compuși

Sunt descriși aici compuși utili pentru prepararea unui compus pentru utilizare conform invenției. Este furnizat aici un compus cu formula F1:



F1 în care:

P^1 este o grupare de protecție amino;

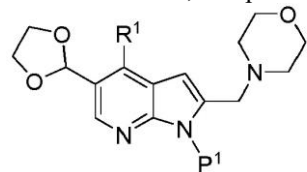
R^1 este Cl, Br sau I;

R^2 și R^3 sunt fiecare în mod independent alcoxi C_{1-6} ; sau

R² și R³ luate împreună cu atomul de carbon la care sunt atașate formează 1,3-dioxolan-2-il sau 1,3-dioxan-2-il; sau

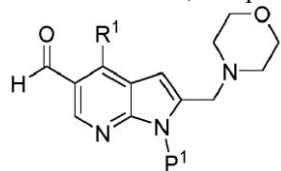
R² și R³ luate împreună formează oxo.

În unele realizări, compusul cu Formula F1 are Formula F3:



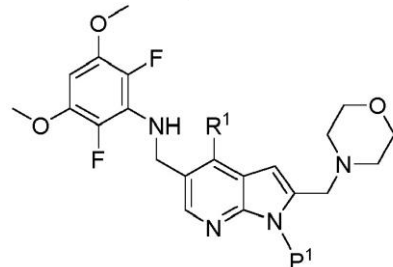
5 F3.

În unele realizări, compusul cu Formula F1 are Formula F4:



F4.

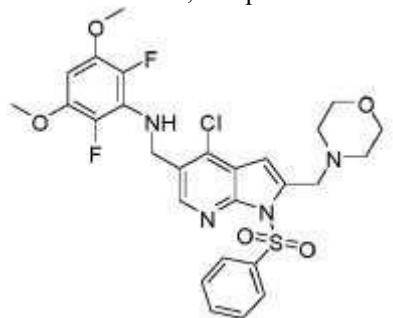
În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula F6:



F6. în care:

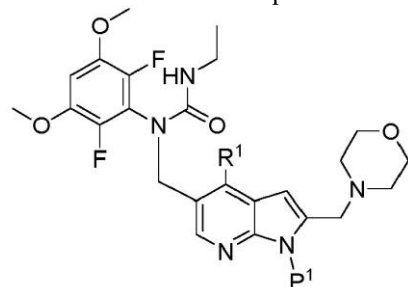
10 P¹ este o grupare de protecție amino; R¹ este Cl, Br sau I.

În unele realizări, compusul având Formula F6 este Compusul 6:



Compus 6

Este furnizat aici un compus având Formula F7:

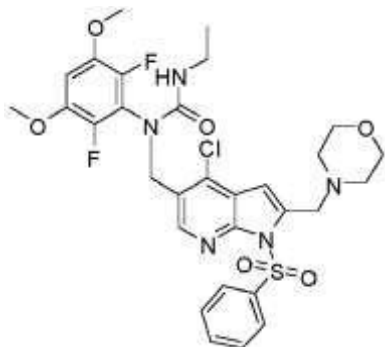


F7

15 în care:

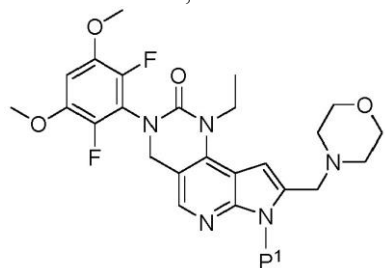
P¹ este o grupare de protecție amino; R¹ este Cl, Br sau I.

În unele realizări, compusul având Formula F7 este Compusul 7:



Compus 7

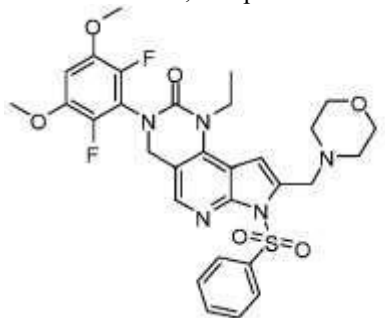
În unele realizări, este furnizat aici un compus cu formula F8:



F8

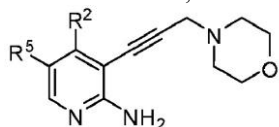
5 în care P¹ este o grupare de protecție amino.

În unele realizări, compusul cu Formula F8 este Compusul 8:



Compus 8.

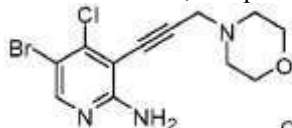
În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula F9:



F9

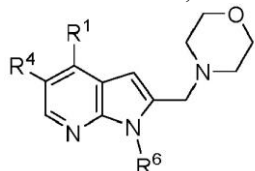
10 în care R² și R⁵ sunt fiecare în mod independent Br, Cl sau I.

În unele realizări, compusul cu Formula F9 este compusul 9:



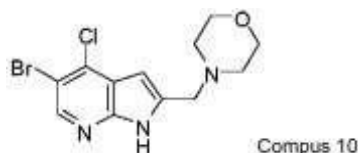
Compus 9.

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu formula F10:

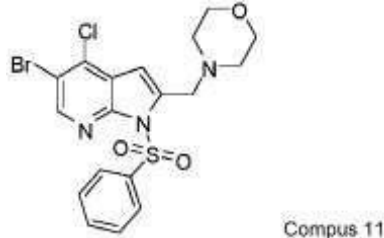
F10 în care R¹ și R⁴ sunt fiecare în mod independent Br, Cl sau I;

15 și R⁶ este H sau benzensulfonil.

În unele realizări, compusul având formula F10 este Compusul 10:



În unele realizări, compusul având formula F10 este Compusul 11:



Metode de utilizare

5 Compusul 1 sau formele solide ale acestuia, așa cum este descris aici, pot inhiba activitatea enzimei FGFR. De exemplu, Compusul 1 poate fi utilizat pentru a inhiba activitatea unei enzime FGFR într-o celulă sau la un individ sau pacient care are nevoie de inhibarea enzimei prin administrarea unei cantități inhibitorie de Compus 1 la celulă, individ sau pacient.

10 Ca inhibitori FGFR, Compusul 1 este util în tratamentul diferitelor boli asociate cu expresia sau activitatea anormală a enzimei FGFR sau a liganzilor FGFR. Compușii care inhibă FGFR vor fi utili în furnizarea unui mijloc de prevenire a creșterii sau inducerea apoptozei în tumori, în special prin inhibarea angiogenezei. Prin urmare, se anticipează că se va dovedi util Compusul 1 în tratarea sau prevenirea tulburărilor proliferative, cum ar fi cancerul. În particular, tumorile cu mutații activatori ai receptorului tirozin kinazic sau reglarea în creștere a receptorilor tirozin kinazici pot fi deosebit de sensibile la inhibitori.

15 În conformitate cu invenția, dezvăluirea furnizează un Compus 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări mediate de FGFR la un pacient care are nevoie de acesta, cuprinzând etapa de administrare la respectivul pacient a Compusului 1, sau o compoziție acceptabilă farmaceutic a acesteia, în care tulburarea mediată de FGFR este sindromul mieloproliferativ 8p11.

20 Compusul 1 sau formele solide ale acestuia sunt utile în tratamentul cancerului. Exemplele de cancer includ cancerul de vezică urinară, cancerul de sân (de exemplu, hormon R pozitiv, triplu negativ), cancerul de col uterin, cancerul colorectal, cancerul intestinului subțire, cancerul de colon, cancerul rectal, cancerul de anus, cancerul endometrial, cancerul gastric (de ex. tumori stromale gastrointestinale), cancer de cap și gât (de exemplu, cancer de laringe, hipofaringe, nazofaringe, orofaringe, buze și gură, cancer scuamos la cap și gât), cancer de rinichi (de exemplu, carcinom cu celule renale, carcinom urotelial, sarcom, tumoare Wilms), cancer hepatic (de exemplu, carcinom hepatocelular, carcinom colangiocelular, angiosarcom hepatic, hepatoblastom), cancer pulmonar (de exemplu, adenocarcinom, cancer pulmonar cu celule mici și carcinom pulmonar fără celule mici, carcinom parvicelular și non-parvicelular, carcinom bronșic, adenom bronșic, blastom pleuropulmonar), cancer ovarian, cancer de prostată, cancer testicular, cancer uterin, cancer vulvar, cancer esofagian, cancer al vezicii biliare, cancer pancreatic (de exemplu, carcinom pancreatic exocrin), cancer de stomac, cancer tiroidian, cancer paratiroidian, cancer neuroendocrin (de ex., feocromocitom, cancer cu celule Merkel, carcinom neuroendocrin), cancer de piele (de exemplu, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi, cancer de piele cu celule Merkel) și cancer cerebral (de exemplu, astrocitom, meduloblastom, ependimom, tumori neuro-ectodermice, tumori pineale).

35 Alte exemple de cancer includ afecțiuni maligne hematopoietice, cum ar fi leucemia sau limfomul, mielomul multiplu, limfomul limfocitar cronic, leucemia cu celule T la adulți, limfomul cu celule B, limfomul cutanat cu celulele T, leucemia mielogenă acută, limfomul Hodgkin sau nonHodgkin, neoplasme mieloproliferative (de exemplu sindrom mieloproliferativ 8p11, policitemie vera, trombocitemie esențială și mielofibroză primară), sindrom mielodisplazic, leucemie eozinofilă cronică, macroglobulinemie Waldenstrom, limfom cu celule păroase, limfom mielogen cronic, limfoame limfoblastice acute, limfoame în legătură cu SIDA și limfoame Burkitt .

45 Invenția, care este definită în revendicări, se referă la Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare a neoplasmelor mioide/limfoide la un pacient care are nevoie de acesta. Neoplasmele mioide/limfoide sunt sindromul mieloproliferativ 8p11. Așa cum este utilizat aici, termenul "sindrom mieloproliferativ 8p11" (EMS) se referă la neoplasme mioide/limfoide asociate cu eozinofilie și anomalii ale FGFR1 sau neoplasme mioide/limfoide (MLN) cu rearanjare FGFR1. Sindromul mieloproliferativ opt P unsprezece este revizuit în Jackson, Courtney C., et.al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476. Caracteristica definitorie a EMS este prezența unei translocări care implică gena FGFR1 situată pe locusul

cromozomului 8p11, iar cel puțin 10 translocații suplimentare și 1 inserție au fost identificate în EMS, fiecare perturbând FGFR1 și creând noi gene de fuziune cu diverși parteneri. Vedeți Jackson, Courtney C., et.al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476.

Conform invenției, care este definită în revendicări, neoplasmul mieloid/limfoid este sindromul mieloproliferativ 8p11. Neoplasmul mieloid/limfoid este caracterizat prin alterarea genetică FGF/FGFR. În anumite variante de realizare, neoplasmul mieloid/limfoid prezintă fuziune FGFR1. Fuziunea FGFR1 poate fi o translocare, o deleție interstițială sau o inversiune cromozomială. În unele variante de realizare, fuziunea FGFR1 este o translocare FGFR1. În anumite variante de realizare, neoplasmul mieloid/limfoid prezintă o translocare 8p11. În anumite variante de realizare, translocarea 8p11 este asociată cu activarea FGFR1. În unele variante de realizare, neoplasmul mieloid/limfoid prezintă alte alterări FGF/FGFR decât translocări FGFR1. În anumite realizări, pacientul a eșuat la cel puțin un tratament anterior pentru neoplasmul mieloid/limfoid (de exemplu, sindromul mieloproliferativ 8p11). În unele variante de realizare, tratamentul anterior este intervenția chirurgicală sau radioterapie. În unele realizări, pacientul are antecedente de hepatită. În unele realizări, hepatita este hepatită cronică B sau hepatită C. În unele realizări, pacientul nu are antecedente de hepatită.

În unele variante de realizare, aici este furnizată o metodă de creștere a supraviețuirii sau a supraviețuirii fără progresie la un pacient, cuprinzând administrarea unui compus furnizat aici pacientului. În unele variante de realizare, pacientul are cancer. În unele variante de realizare, pacientul are o boală sau tulburare așa cum este definită în revendicări.

Supraviețuirea fără progresie se poate referi la intervalul de timp de la prima administrare a compusului până la deces sau progresia bolii. Progresia bolii poate fi definită de RECIST v. 1.1 (Criterii de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide), așa cum este evaluată de un comitet de evaluare radiologic centralizat independent. În unele variante de realizare, administrarea compusului are ca rezultat o supraviețuire fără progresie care este mai mare de aproximativ 1 lună, aproximativ 2 luni, aproximativ 3 luni, aproximativ 4 luni, aproximativ 5 luni, aproximativ 6 luni, aproximativ 8 luni, aproximativ 9 luni, aproximativ 12 luni, aproximativ 16 luni sau aproximativ 24 de luni. În unele variante de realizare, administrarea compusului are ca rezultat o supraviețuire fără progresie care este de cel puțin aproximativ 1 lună, aproximativ 2 luni, aproximativ 3 luni, aproximativ 4 luni, aproximativ 5 luni, aproximativ 6 luni, aproximativ 8 luni, aproximativ 9 luni, sau aproximativ 12 luni; și mai puțin de aproximativ 24 de luni, aproximativ 16 luni, aproximativ 12 luni, aproximativ 9 luni, aproximativ 8 luni, aproximativ 6 luni, aproximativ 5 luni, aproximativ 4 luni, aproximativ 3 luni sau aproximativ 2 luni. În unele variante de realizare, administrarea compusului are ca rezultat o creștere a supraviețuirii fără progresie care este de cel puțin aproximativ 1 lună, aproximativ 2 luni, aproximativ 3 luni, aproximativ 4 luni, aproximativ 5 luni, aproximativ 6 luni, aproximativ 8 luni, aproximativ 9 luni, sau aproximativ 12 luni; și mai puțin de aproximativ 24 de luni, aproximativ 16 luni, aproximativ 12 luni, aproximativ 9 luni, aproximativ 8 luni, aproximativ 6 luni, aproximativ 5 luni, aproximativ 4 luni, aproximativ 3 luni sau aproximativ 2 luni.

Așa cum este utilizat aici, termenul "celulă" se referă la o celulă care este *in vitro*, *ex vivo* sau *in vivo*. În unele variante de realizare, o celulă *ex vivo* poate face parte dintr-o probă de țesut excizată dintr-un organism precum un mamifer. În unele variante de realizare, o celulă *in vitro* poate fi o celulă dintr-o cultură celulară. În unele variante de realizare, o celulă *in vivo* este o celulă care trăiește într-un organism precum un mamifer.

Așa cum este utilizat aici, termenul "punere în contact" se referă la reunirea fragmentelor indicate într-un sistem *in vitro* sau un sistem *in vivo*. De exemplu, „punerea în contact” a enzimei FGFR cu un compus descris aici (de exemplu, Compusul 1) include administrarea unui compus descris aici la un individ sau pacient, cum ar fi un om, care are FGFR, precum și, de exemplu, introducerea unui compus descris aici (de exemplu, Compusul 1) într-o probă care conține un preparat celular sau purificat care conține enzima FGFR.

Așa cum este utilizat aici, termenul „individ” sau „pacient”, utilizat în mod interschimbabil, se referă la orice animal, inclusiv mamifere, de preferință șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porci, bovine, oi, cai sau primate, și cel mai preferabil oameni.

Așa cum este utilizată aici, expresia „cantitate eficientă terapeutică” se referă la cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic, cum ar fi o cantitate din oricare dintre formele solide sau sărurile acestuia, așa cum este dezvăluită aici, care provoacă răspunsul biologic sau medicinal într-un țesut, sistem, animal, individ sau om care este căutat de un cercetător, medic veterinar, medic sau alt clinician. O cantitate „eficientă” adecvată în orice caz individual poate fi determinată folosind tehnici cunoscute unei persoane de specialitate în domeniu.

Expresia "acceptabil farmaceutic" este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții și/sau forme de dozare care sunt, în limitele raționamentului medical sănătos, adecvate pentru

utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și animalelor fără exces de toxicitate, iritație, răspuns alergic, imunogenitate sau altă problemă sau complicație, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „purtător sau excipient acceptabil farmaceutic” se referă la un material, compoziție, sau vehicul acceptabil farmaceutic, cum ar fi un material de umplutură lichid sau solid, diluant, solvent, sau material de încapsulare. Excipienții sau purtătorii sunt în general siguri, netoxici și în nici un fel în mod biologic sau altfel indezirabili și includ excipienți sau purtători care sunt acceptabili pentru utilizare veterinară precum și utilizare farmaceutică umană. Într-o realizare, fiecare component este „acceptabil farmaceutic” cum s-a definit aici. Vezi, de exemplu, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ed. 21; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Additives, ed. a 6-a; Editori Rowe et al.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, Ed. a 3-a; Editori Ash și Ash; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, ed. a 2-a; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tratare” sau „tratament” se referă la inhibarea bolii; de exemplu, inhibarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau prezintă patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (*adică*, oprirea dezvoltării în continuare a patologiei și/sau simptomatologiei) sau ameliorarea bolii; de exemplu, ameliorarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau prezintă patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (*adică*, inversarea patologiei și/sau simptomatologiei) cum ar fi scăderea severității bolii.

Se apreciază că anumite caracteristici ale invenției, care sunt, pentru claritate, descrise în contextul realizărilor separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-o singură realizare (în timp ce realizările sunt intenționate a fi combinate ca și cum ar fi scrise în formă multidependentă). Invers, diferite caracteristici ale invenției care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată.

Terapie de combinație

Unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari sau metode de tratament cum ar fi, de exemplu, agenți anti-virali, chimioterapeutice sau alți agenți anti-cancer, amelioratori imunitari, imunosupresive, radiație, vaccinuri anti-tumorale și anti-virale, terapie cu citokine (de exemplu, IL2, GM-CSF, etc.), și/sau inhibitori ai tirozin kinazei pot fi utilizați în combinație cu Compusul 1 pentru tratamentul bolilor, tulburărilor sau condițiilor asociate cu FGFR, sau bolilor sau condițiilor cum s-au descris aici. Agenții pot fi combinați cu prezenții compuși într-o singură formă de dozare, sau agenții pot fi administrați simultan sau secvențial ca forme de dozare separate.

Compusul 1 sau forme solide ale acestuia cum s-au descris aici pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori ai kinazei pentru tratamentul bolilor, cum ar fi cancer, care sunt influențate prin multiple căi de semnalizare. De exemplu, o combinație poate include unul sau mai mulți inhibitori ai următoarelor kinaze pentru tratamentul cancerului: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-kinază, fosforilază kinază, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3,

HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK și B-Raf. Suplimentar, formele solide de inhibitor FGFR cum s-au descris aici pot fi combinate cu inhibitori ai kinazelor asociate cu calea de semnalizare PIK3/Akt/mTOR, cum ar fi PI3K, Akt (incluzând Akt1, Akt2 și Akt3) și mTOR kinaze.

În unele realizări, Compusul 1 sau forme solide ale acestuia cum s-au descris aici pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai enzimei sau receptorilor de proteină cum ar fi HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2, și DCLK1 pentru tratamentul bolilor și tulburărilor. Boli și tulburări exemplare includ cancer, infecție, inflamație și tulburări neurodegenerative.

În unele realizări, Compusul 1 sau forme solide ale acestuia cum s-au descris aici pot fi utilizate în combinație cu un agent terapeutic care țintește un regulator epigenetic. Exemple de regulatori epigenetici includ inhibitori de bromodomeniu, histonă lizină metiltransferazele, histonă arginină metil transferazele, histon demetilazele, histon deacetilazele, histon acetilazele, și ADN metiltransferazele. Inhibitori de histon deacetilaze includ, de exemplu, vorinostat.

Pentru tratarea cancerului și a altor boli proliferative, Compusul 1 sau forme solide ale acestuia cum s-au descris aici pot fi utilizate în combinație cu terapii țintite, incluzând inhibitori ai kinazei JAK (Ruxolitinib, suplimentar selectivi ai JAK1/2 și JAK1, baricitinib sau INCB39110), inhibitori ai kinazei Pim (de exemplu, INCB53914), inhibitori ai kinazei PI3 incluzând inhibitori selectivi ai PI3K-delta și ai PI3K cu spectru larg (de exemplu, INCB50465 și INCB54707), inhibitori ai PI3K-gama cum ar fi inhibitori selectivi ai PI3K-gama, inhibitori ai MEK, inhibitori ai CSF1R, inhibitori de receptor tirozin kinaze TAM

(Tyro-3, Axl, și Mer; de exemplu, INCB81776), inhibitori ai angiogenezei, inhibitori ai receptorului de interleukină, inhibitori ai kinazei dependente de ciclină, inhibitori ai BRAF, inhibitori ai mTOR, inhibitori de proteazom (Bortezomib, Carfilzomib), inhibitori ai HDAC (panobinostat, vorinostat), inhibitori de ADN metil transferază, dexametazonă, membri ai familiei de inhibitori bromo și extra terminali (de exemplu, inhibitori de bromodomeniu sau inhibitori ai BET, cum ar fi INCB54329 sau INCB57643), inhibitori ai LSD1 (de exemplu, INCB59872 sau INCB60003), inhibitori de arginază (de exemplu, INCB1158), inhibitori de indolamină 2,3-dioxigenază (de exemplu, epacadostat, NLG919 sau BMS-986205), și inhibitori ai PARP (de exemplu, olaparib sau rucaparib).

Pentru tratarea cancerului și a altor boli proliferative, Compusul 1 sau forme solide ale acestuia cum s-au descris aici pot fi utilizate în combinație cu agenți chimioterapici, agoniști sau antagoniști ai receptorilor nucleari, sau alți agenți anti-proliferativi. Compusul 1 sau forme solide ale acestuia pot fi de asemenea utilizate în combinație cu o terapie medicală cum ar fi chirurgie sau radioterapie, de exemplu, radiație gama, radioterapie cu fascicul de neutroni, radioterapie cu fascicul de electroni, terapie cu protoni, brahiterapie, și cu izotopi radioactivi sistemici. Exemple de agenți chimioterapici adecvați includ oricare dintre: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamină, anastrozol, trioxid de arsenic, asparaginază, azacitidină, baricitinib, bendamustină, bevacizumab, bexaroten, bleomicină, bortezomib, bortezomib, busulfan intravenos, busulfan oral, calusteronă, capecitabină, carboplatin, carmustină, cetuximab, chlorambucil, cisplatin, cladribine, clofarabine, ciclofosfamidă, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, dalteparin sodic, dasatinib, daunorubicină, decitabină, denileukină, denileukină diftotox, dexrazoxan, docetaxel, doxorubicină, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubicin, erlotinib, estramustină, etoposidă fosfat, etoposidă, exemestan, fentanil citrat, filgrastim, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabină, gemtuzumab ozogamicin, goserelin acetat, histrelin acetat, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamidă, imatinib mesilat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosilat, lenalidomidă, letrozol, leucovorin, leuprolid acetat, levamisol, lomustină, mecloretina-mină, megestrol acetat, melfalan, mercaptopurină, metotrexat, metoxsalen, mitomicină C, mitotan, mitoxantronă, nandrolon fenpropionat, nelarabină, niraparib, nofetumomab, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panobinostat, panitumumab, pegaspargasă, pegfilgrastim, pemetrexed disodic, pentostatin, pipobroman, plicamicină, procarbazine, quinaquină, rasburicază, rituximab, rucaparib, ruxolitinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomidă, teniposidă, testolactonă, talidomidă, tioguanină, tiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uracil muștar, valrubicin, vinblastină, vincristină, vinorelbina, vorinostat, veliparib, talazoparib și zoledronat.

În unele realizări, Compusul 1 sau forme solide ale acestuia cum s-au descris aici pot fi utilizate în combinație cu inhibitori ai punctelor de control imunitar. Inhibitori ai punctelor de control imunitar exemplari includ inhibitori împotriva moleculelor punct de control imunitar cum ar fi CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginază, CD137 (de asemenea cunoscută ca 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (de exemplu, INCAGN2385), TIM3 (de exemplu, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 și PD-L2. În unele realizări, molecula punct de control imunitar este o moleculă punct de control stimulator selectată dintre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (de exemplu, INCAGN1949), GITR (de exemplu, INCAGN1876) și CD137. În unele realizări, molecula punct de control imunitar este o moleculă punct de control inhibitor selectată dintre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, și VISTA. În unele realizări, compușii furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agenți selectați dintre inhibitori ai KIR, inhibitori ai TIGIT, inhibitori ai LAIR1, inhibitori ai CD160, inhibitori ai 2B4 și inhibitori ai TGFR beta.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule punct de control imunitar este anticorp anti-PD1, anticorp anti-PD-L1, sau anticorp anti-CTLA-4.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule punct de control imunitar este un inhibitor cu moleculă mică al PD-L1. În unele realizări, inhibitorul cu moleculă mică al PD-L1 are o IC50 mai mică de 1 μM, mai mică de 100 nM, mai mică de 10 nM sau mai mică de 1 nM într-un test PD-L1 descris în Publicația SUA a brevetelor Nr. US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253, și US

20180016260, fiecare din acestea fiind încorporat prin referință în întregime pentru toate scopurile. În unele realizări, inhibitorul unei molecule punct de control imunitar este un inhibitor al PD-1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este MGA012, nivolumab, pembrolizumab (de asemenea cunoscut ca MK-3475), pidilizumab, SHR1210, PDR001, ipilumimab sau AMP-224. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab sau pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este nivolumab. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este MGA012. În unele

realizări, anticorpul anti-PD1 este SHR-1210. Alți agenți anti-cancer includ anticorpi terapeutici cum ar fi 4-1BB (de exemplu urelumab, utomilumab).

În unele realizări, inhibitorul unei molecule punct de control imunitar este un inhibitor al PD-

L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-L1. În unele realizări, anticorpul monoclonal antiPD-L1 este BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (de asemenea cunoscut ca RG7446), sau MSB0010718C. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este MPDL3280A sau MEDI4736. În unele realizări, inhibitorul PD-L1 este INCB086550.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule punct de control imunitar este un inhibitor al CTLA4, de exemplu, un anticorp anti-CTLA-4. În unele realizări, anticorpul anti-CTLA-4 este ipilimumab.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule punct de control imunitar este un inhibitor al LAG3, de exemplu, un anticorp anti-LAG3. În unele realizări, anticorpul anti-LAG3 este BMS-986016 sau LAG525.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule punct de control imunitar este un inhibitor al GITR, de exemplu, un anticorp anti-GITR. În unele realizări, anticorpul anti-GITR este TRX518 sau MK4166.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule punct de control imunitar este un inhibitor al OX40, de exemplu, un anticorp anti-OX40 sau proteină de fuziune OX40L. În unele realizări, anticorpul antiOX40 este MEDI0562. În unele realizări, proteina de fuziune OX40L este MEDI6383.

În unele realizări, sărurile Compusului 1 cum s-a descris aici pot fi utilizate în combinație cu unul sau mai mulți agenți pentru tratamentul bolilor cum ar fi cancer. În unele realizări, agentul este un agent alchilant, un inhibitor de proteazom, un corticosteroid, sau un agent imunomodulator. Exemple de agent alchilant includ ciclofosamidă (CY), melfalan (MEL), și bendamustină. În unele realizări, inhibitorul de proteazom este carfilzomib. În unele realizări, corticosteroidul este dexametazonă (DEX). În unele realizări, agentul imunomodulator este lenalidomidă (LEN) sau pomalidomidă (POM).

Agenți antivirali adecvați auți în vedere pentru utilizare în combinație cu Compusul 1 pot cuprinde inhibitori de transcriptază inversă nucleozidă și nucleotidă (NRTI), inhibitori de transcriptază inversă non-nucleozidă (NNRTI), inhibitori de protează și alții.

Exemple adecvate de NRTI includ zidovudină (AZT); didanosină (ddl); zalcitabină (ddC); stavudină (d4T); lamivudină (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabină [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (denumită de asemenea beta-L-D4C și denumită beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluoro-citidenă); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diaminopurină dioxolan); și lodenosină (FddA). NNRTI tipici adecvați includ nevirapină (BI-RG-587); delaviradină (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoximetil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindionă); și (+)-calanolidă A (NSC-675451) și B. Inhibitori de protează tipici adecvați includ saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS2322623; ABT-378; și AG-1 549. Alți agenți antivirali includ hidroxiuree, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafusidă și Yissum Proiect No. 11607.

Agenții adecvați pentru utilizare în combinație cu Compusul 1 pentru tratamentul cancerului includ agenți chimioterapici, terapii țintite împotriva cancerului, imunoterapii sau terapie cu radiație. Compusul 1 poate fi eficient în combinație cu agenți anti-hormonali pentru tratamentul cancerului la sân și al altor tumori. Exemple adecvate sunt agenți anti-estrogen incluzând dar nu limitat la tamoxifen și toremifen, inhibitori de aromatază incluzând dar nu limitat la letrozol, anastrozol, și exemestan, adrenocorticosteroizi (de exemplu prednison), progestine (de exemplu megastrol acetat), și antagoniști ai receptorului de estrogen (de exemplu fulvestrant). Agenți anti-hormonali adecvați utilizați pentru tratamentul cancerelor la prostată și al altor cancere pot fi de asemenea combinați cu Compusul 1. Aceștia includ anti-androgeni incluzând dar nu limitat la flutamidă, bicalutamidă, și nilutamidă, analogi de hormon de luteinizare – hormon de eliberare (LHRH) incluzând leuprolid, goserelin, triptorelin, și histrelin, antagoniști ai LHRH (de exemplu degarelix), blocați ai receptorului de androgen (de exemplu enzalutamid) și agenți care inhibă producția de androgen (de exemplu abirateron).

Compusul 1 poate fi combinat cu sau în secvență cu alți agenți împotriva receptor kinazelor de membrană în special pentru pacienți care au dezvoltat rezistență primară sau dobândită la terapia țintită. Acești agenți terapeutici includ inhibitori sau anticorpi împotriva EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, sau Flt-3 și împotriva protein kinazelor de fuziune asociate cu cancer cum ar fi

Bcr-Abl și EML4-Alk. Inhibitori împotriva EGFR includ gefitinib și erlotinib, și inhibitori împotriva EGFR/Her2 includ dar nu sunt limitați la dacomitinib, afatinib, lapatinib și neratinib. Anticorpul împotriva EGFR includ dar nu sunt limitați la cetuximab, panitumumab și necitumumab. Inhibitori ai c-Met pot fi utilizați în combinație cu inhibitori ai FGFR. Aceștia includ onarturnzumab, tivantinib, și INC-280. Agenți împotriva Abl (sau Bcr-Abl) includ imatinib, dasatinib, nilotinib, și ponatinib și aceia împotriva Alk (sau EML4-ALK) includ crizotinib.

Inhibitori ai angiogenezei pot fi eficace în unele tumori în combinație cu inhibitori ai FGFR. Aceștia includ anticorpi împotriva VEGF sau VEGFR sau inhibitori ai kinazei VEGFR. Anticorpii sau alte proteine terapeutice împotriva VEGF includ bevacizumab și aflibercept. Inhibitorii kinazelor VEGFR și alți inhibitori anti-angio-geneză includ dar nu sunt limitați la sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, și vandetanib

Activarea căilor de semnalizare intracelulară este frecventă în cancer, și agenți care țintesc componente ale acestor căi au fost combinați cu agenți care țintesc receptori pentru a ameliora eficacitatea și a reduce rezistența. Exemple de agenți care pot fi combinați cu Compusul 1 includ inhibitori ai căii PI3K-AKT-mTOR, inhibitori ai căii Raf-MAPK, inhibitori ai căii JAK-STAT, și inhibitori ai proteinelor chaperone și ai progresului ciclului celular.

Agenții împotriva kinazei PI3 includ dar nu sunt limitați la topilralisib, idelalisib, buparlisib. Inhibitori ai mTOR cum ar fi rapamicină, sirolimus, temsirolimus, și everolimus pot fi combinați cu inhibitori ai FGFR. Alte exemple adecvate includ dar nu sunt limitate la vemurafenib și dabrafenib (inhibitori ai Raf) și trametinib, selumetinib și GDC-0973 (inhibitori ai MEK). Inhibitori ai uneia sau mai multor JAK (de exemplu, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (de exemplu, tanespimicină), kinaze dependente de ciclină (de exemplu, palbociclib), HDACs (de exemplu, panobinostat), PARP (de exemplu, olaparib), și proteazomi (de exemplu, bortezomib, carfilzomib) pot fi de asemenea combinați cu Compusul 1. În unele realizări, inhibitorul JAK este selectiv pentru JAK1 față de JAK2 și JAK3.

Alți agenți adecvați pentru utilizare în combinație cu Compusul 1 includ combinații de chimioterapie cum ar fi dublete pe bază de platină utilizate în cancer pulmonar și alte tumori solide (cisplatin sau carboplatin plus gemcitabină; cisplatin sau carboplatin plus docetaxel; cisplatin sau carboplatin plus paclitaxel; cisplatin sau carboplatin plus pemetrexed) sau gemcitabină plus particule legate de paclitaxel (Abraxane®).

Chimioterapeutice adecvate sau alți agenți anti-cancer includ, de exemplu, agenți alchilanți (incluzând, fără limitare, iperite de azot, derivați de etilenimină, alchil sulfonați, nitrozouree și triazene) cum ar fi uracil muștar, clormetină, ciclofosfamidă (Citoxan™), ifosfamidă, melfalan, chlorambucil, pipobroman, trietilen-melamină, trietilenti fosforamină, busulfan, carmustină, lomustină, streptozocin, dacarbazină, și temozolomidă.

Alți agenți adecvați pentru utilizare în combinație cu Compusul 1 includ: dacarbazină (DTIC), opțional, împreună cu alte medicamente chimioterapice cum ar fi carmustină (BCNU) și cisplatin; „Regimul Dartmouth”, care constă din DTIC, BCNU, cisplatin și tamoxifen; o combinație de cisplatin, vinblastină, și DTIC; sau temozolomidă. Compusul 1 poate fi de asemenea combinat cu medicamente pentru imunoterapie, incluzând citokine cum ar fi interferon alfa, interleukină 2, și factor de necroză tumorală (TNF).

Chimioterapeutice adecvate sau alți agenți anti-cancer includ, de exemplu, antimetaboliți (incluzând, fără limitare, antagoniști de folic acid, analogi de pirimidină, analogi de purină și inhibitori de adenzin deaminază) cum ar fi metotrexat, 5-fluorouracil, floxuridină, citarabină, 6-mercaptopurină, 6-tioguanină, fludarabină fosfat, pentostatina, și gemcitabină.

Chimioterapeutice adecvate sau alți agenți anti-cancer includ în plus, de exemplu, anumite produse naturale și derivați ai lor (de exemplu, alcaloizi vinca, antibiotice antitumorale, enzime, limfokine și epipodofilotoxine) cum ar fi vinblastină, vincristină, vindesină, bleomicină, dactinomycină, daunorubicină, doxorubicină, epirubicin, idarubicin, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mitramicină, deoxicofomicină, mitomicină-C, L-asparaginază, interferoni (în special IFN-a), etoposidă, și teniposidă.

Alți agenți citotoxici includ navelben, CPT-11, anastrozol, letrazol, capecitabină, reloxafină, ciclofosfamidă, ifosamidă, și droloxafină.

De asemenea sunt adecvați agenți citotoxici cum ar fi epidofilotoxină; o enzimă antineoplazică; un inhibitor de topoizomerază; procarbamină; mitoxantronă; complecși de coordonare cu platină cum ar fi cis-platin și carboplatin; modificatori ai răspunsului biologic; inhibitori de creștere; agenți terapeutici antihormonali; leucovorin; tegafur; și factori de creștere hematopoietici.

Alți agenți anti-cancer includ anticorpi terapeutici cum ar fi trastuzumab (Herceptin), anticorpi împotriva moleculelor costimulatoare cum ar fi CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 și PD-1 anticorpi, sau anticorpi împotriva citokinelor (IL-10, TGF-β, etc.).

Alți agenți anti-cancer includ de asemenea pe cei care blochează migrația celulelor imunitare cum ar fi antagoniști ai receptorilor de chemokine, incluzând CCR2 și CCR4.

Alți agenți anti-cancer includ de asemenea pe cei care augmentează sistemul imunitar cum ar fi adjuvanți ai transferului adoptiv de celule T.

Vaccinuri anti-cancer includ celule dendritice, peptide sintetice, vaccinuri ADN și virusuri recombinante.

Metode pentru administrarea sigură și eficientă a celor mai mulți dintre acești agenți chimioterapici sunt cunoscute celor calificați în domeniu. În plus, administrarea lor este descrisă în literatura standard. De exemplu, administrarea multora dintre agenții chimioterapici este descrisă în the „Physicians’ Desk Reference” (PDR, de exemplu, ediția 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), a cărei dezvoltare este încorporată aici prin referință în întregime.

Formulări farmaceutice și Forme de dozare

Când s-a utilizat ca farmaceutic, Compusul 1 cum s-a descris aici poate fi administrat în formă de compoziții farmaceutice care se referă la o combinație de Compus 1 cum s-a descris aici, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate printr-o varietate de căi, după cum este dorit tratament local sau sistemic și după zona care trebuie să fie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând oftalmică și la membrană mucoasă incluzând livrare intranasală, vaginală și rectală), pulmonară (de exemplu, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, incluzând prin nebulizator; intratraheală, intranasală, epidermală și transdermală), oculară, orală sau parenterală. Metode pentru livrare oculară pot include administrare topică (picături în ochi), subconjunctivală, perioculară sau injecție intravitreală sau introducerea prin balon cateter sau inserturi oftalmice plasate chirurgical în sacul conjunctival. Administrarea parenterală include injecție sau perfuzie intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intraperitoneală, sau intramusculară; sau intracranială, de exemplu, administrare intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi în forma unei doze unice în bolus, sau poate fi, de exemplu, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrare topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, spray-uri, lichide și pulberi. Purtători convenționali farmaceutici, apoși, pulbere sau baze uleioase, agenți de îngroșare și alții asemenea pot fi necesari sau dezirabili.

Această divulgare include de asemenea compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, Compusul 1 în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutici. În realizarea compozițiilor descrise aici, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau închis în astfel de purtător în formă de, de exemplu, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semi-solid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi în formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10 % din masă compus activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții sterile injectabile, și pulberi ambalate steril.

În prepararea unei formulări, compusul activ poate fi măcinat pentru a furniza dimensiunea adecvată a particulei înainte de combinare cu celelalte ingrediente. Dacă compusul activ este substanțial insolubil, el poate fi măcinat la o dimensiune a particulei de mai puțin de 200 mesh. Dacă compusul activ este substanțial solubil în apă, dimensiunea particulei poate fi ajustată prin măcinare pentru a furniza o distribuție substanțial uniformă în formulare, de exemplu aproximativ 40 mesh. Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algiinați, tragacanth, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă, sirop, și metil celuloză. Formulările pot include suplimentar: agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu, și ulei mineral; agenți de umectare; de emulsionare și agenți de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil- și propilhidroxi-benzoati; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare. Compozițiile descrise aici pot fi formulate astfel încât să asigure eliberare rapidă, susținută sau eliberare întârziată a ingredientului activ după administrare la pacient prin utilizarea unor proceduri cunoscute în domeniu.

Compozițiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară, fiecare dozaj conținând de la aproximativ 5 până la aproximativ 100 mg, mai uzual aproximativ 10 până la aproximativ 30 mg, din ingredientul activ. Termenul „forme de dozare unitare” se referă la unități discrete fizice adecvate ca doze unitare pentru subiecți umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculat pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

Compusul activ poate fi eficient într-un interval de dozare larg și este în general administrat într-o cantitate eficientă farmaceutic. Se va înțelege, totuși, că va fi uzual determinată cantitatea de compus administrat de fapt de către un medic, în conformitate cu circumstanțele relevante, incluzând afecțiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, și răspunsul pacientului individual, severitatea simptomelor pacientului, și altele asemenea.

Pentru prepararea de compoziții solide cum ar fi tablete, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție solidă pre-formulare conținând un amestec omogen de Compus 1. Când se face referire la aceste compoziții pre-formulare ca omogene, ingredientul

activ este de obicei dispersat uniform prin compoziție astfel încât compoziția poate fi cu ușurință subdivizată în forme de dozare unitare eficiente în mod egal cum ar fi tablete, pilule și capsule. Această pre-formulare solidă este apoi subdivizată în forme de dozare unitare de tipul descris mai sus conținând de la, de exemplu, 0,1 până la aproximativ 500 mg de ingredient activ din prezenta divulgare.

5 Tabletele sau pilulele din prezenta divulgare pot fi acoperite sau în alt fel compuse pentru a furniza o formă de dozare care oferă avantajul acțiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula poate cuprinde un component de dozaj interior și un component de dozaj exterior, cel din urmă fiind în forma unui înveliș peste primul. Cele două componente pot fi separate de un strat enteric care servește ca să reziste la dezintegrarea în stomac și permit componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să aibă eliberare
10 întârziată. O varietate de materiale pot fi utilizate pentru astfel de straturi enterice sau acoperiri, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale cum sunt șelac, alcool cetilic, și acetat de celuloză.

 Formele lichide în care Compusul 1, sau compozițiile cum s-au descris aici pot fi încorporate pentru administrare orală sau prin injecție includ soluții apoase, siropuri aromate adecvate, suspensii apoase sau uleioase, și emulsii aromate cu uleiuri comestibile cum ar fi ulei din semințe de bumbac, ulei de susan, ulei de nucă de cocos, sau ulei de arahide, precum și elixire și vehicule farmaceutice similare.

 Compozițiile pentru inhalare sau insuflare includ soluții și suspensii în solvenți acceptabili farmaceutic, apoși sau organici, sau amestecuri ale acestora, și pulberi. Compoziții lichide sau solide pot conține excipienți acceptabili farmaceutic adecvați cum s-a descris mai sus. În unele realizări, compozițiile sunt administrate pe cale orală sau respiratorie nazală pentru efect local sau sistemic. Compozițiile pot fi nebulizate prin utilizarea de gaze inerte. Soluțiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la o mască facială tip cort, sau la o mașină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Compozițiile soluție, suspensie, sau pulbere pot fi administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

 Cantitatea de compus sau compoziție administrată la un pacient va varia depinzând de ce anume se administrează, scopul administrării, cum ar fi profilaxie sau terapie, starea pacientului, maniera de administrare, și altele asemenea. În aplicații terapeutice, compozițiile pot fi administrate la un pacient care suferă deja de o boală într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puțin a opri parțial simptomele bolii și complicațiile sale. Dozele eficiente vor depinde de condiția bolii care este tratată precum și de judecata medicului curant depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, vârsta, greutate și starea generală a pacientului, și altele asemenea.

 Compozițiile administrate la un pacient pot fi în forma compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnicile de sterilizare convenționale, sau pot fi filtrate steril. Soluții apoase pot fi ambalate pentru utilizare ca atare, sau liofilizate, prepararea liofilizată fiind combinată
35 cu un purtător apos steril înainte de administrare. pH-ul preparărilor cu compus de obicei va fi între 3 și 11, mai preferabil de la 5 până la 9 și cel mai preferabil de la 7 până la 8. Se va înțelege că utilizarea anumitor excipienți, purtători, sau stabilizatori de mai sus va conduce la formarea de săruri farmaceutice.

 Dozajul terapeutic al Compusului 1 poate varia în conformitate cu, de exemplu, utilizarea particulară pentru care tratamentul este făcut, maniera de administrare a compusului, sănătatea și starea pacientului, și judecata medicului care prescrie. Proporția sau concentrația de Compus 1 într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozaj, caracteristici chimice (de exemplu, hidrofobicitate), și calea de administrare. De exemplu, Compusul 1 poate fi furnizat într-o soluție apoasă tampon fiziologic conținând aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v de compus pentru administrare parenterală. Unele intervale de doză tipice sunt de la aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ
45 1 g/kg din greutate corporală per zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutate corporală per zi. Este probabil ca dozajul să depindă de astfel de variabile cum sunt tipul și extinderea progresului bolii sau tulburării, starea generală de sănătate a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea excipientului, și calea sa de administrare. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbe doză-răspuns derivate din sisteme de
50 testare *in vitro* sau modele la animale.

 Compusul 1 poate fi de asemenea formulat în combinație cu unul sau mai multe ingrediente active suplimentare care pot include orice agent farmaceutic cum ar fi agenți anti-virali, vaccinuri, anticorpi, amelioratori imunitari, imuno-supresori, agenți anti-inflamatori și altele asemenea.

 În unele realizări, Compusul 1 este administrat oral. În unele realizări, Compusul 1 este administrat o dată pe zi. În unele realizări, Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 5 mg până la aproximativ 20 mg. În unele realizări, Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 10 mg până la aproximativ 15 mg. În unele realizări, Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 9 mg. În unele realizări, Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 13,5 mg. În unele realizări, Compusul 1 este administrat ca tabletă. În unele realizări, tableta cuprinde

aproximativ 0,5 mg până la aproximativ 10 mg de Compus 1. În unele realizări, tableta cuprinde aproximativ 0,5 mg până la aproximativ 5 mg de Compus 1. În unele realizări, tableta cuprinde aproximativ 2 mg, aproximativ 4,5 mg, aproximativ 9 mg, aproximativ 13,5 mg, sau aproximativ 18 mg de Compus 1. În unele realizări, tableta cuprinde aproximativ 0,5 mg de Compus 1. În unele realizări, tableta cuprinde aproximativ 2 mg de Compus 1. În unele realizări, tableta cuprinde aproximativ 4,5 mg de Compus 1. În unele realizări, tableta cuprinde aproximativ 9 mg de Compus 1. În unele realizări, tableta cuprinde aproximativ 13,5 mg de Compus 1. În unele realizări, tableta cuprinde aproximativ 18 mg de Compus 1.

În unele realizări, Compusul 1 este administrat o dată zilnic într-un regim de dozare continuu. În unele realizări, Compusul 1 este administrat într-un regim de dozare de 21 zile, în care regimul de dozare de 21 de zile cuprinde:

- (a) o primă perioadă în care Compusul 1 este administrat o dată zilnic timp de 14 zile; și
- (b) o a doua perioadă în care Compusul 1 nu este administrat 7 zile.

În unele realizări, Compusul 1 este administrat în regimuri de dozare consecutive de 21 zile, în care regimul de dozare de 21 zile cuprinde:

- (a) o primă perioadă în care Compusul 1 este administrat o dată zilnic timp de 14 zile; și (b) o a doua perioadă în care Compusul 1 nu este administrat 7 zile.

EXAMPLE

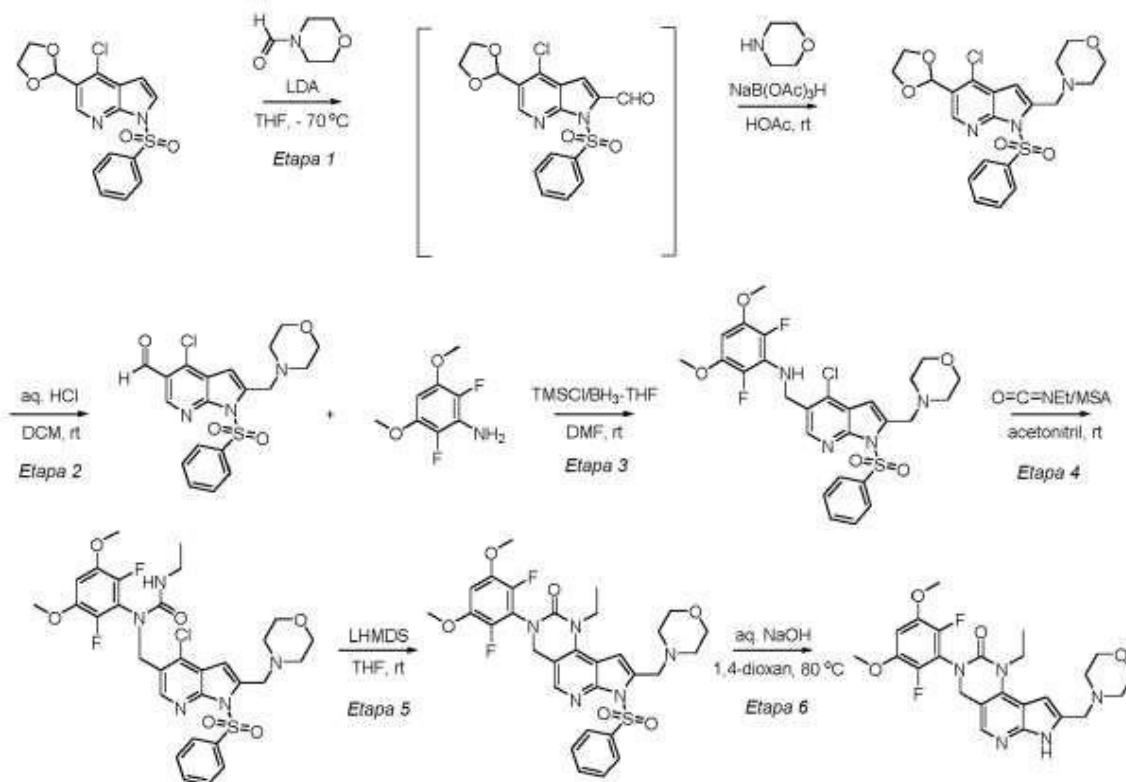
În exemplele de mai jos, analiza de difracție a razelor X în pulbere a fost efectuată pe un instrument difractometru cu raze X pe pulbere Rigaku MiniFlex (XRPD). Procedurile experimentale generale pentru XRPD au fost: (1) radiație de raze X de la cupru la 1,054056 Å cu filtru K_β; (2) putere raze X la 30 KV, 15 mA; și (3) pulberea mostrei a fost dispersată pe un suport de mostră cu zero-fundal. Condițiile de măsurare generale pentru XRPD au fost: Unghi de Start 3 grade; Unghi de Stop 45 grade; eșantionare 0,02 grade; și viteză de scanare 2 grad/min.

Calorimetria cu scanare diferențială (DSC) a fost efectuată pe un TA Instruments de Calorimetrie cu scanare diferențială, Model Q200 cu autosampler. Condițiile instrumentului DSC au fost după cum urmează: 30 - 300°C la 10°C/min; creuzet și capac din aluminiu la Tzero; și flux de azot gazos la 50 mL/min.

Analiza termogravimetrică (TGA) a fost efectuată pe un TA Instruments Analizor termogravimetric, Model Q500. Condițiile experimentale generale pentru TGA au fost: rampă de la 20 °C - 600 °C la 20°C/min; flux de azot, flux gaz la 40 mL/min urmat de echilibru al flugului de purjare; debit al fluxului de purjarea a mostrei la 60 mL/min; creuzet din platină pentru mostră.

Exemplul 1 Sinteză de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2Hpirolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-onă (Compus 1)

Schema 1.



Etapa 1: Sinteza 4-((4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-il)metil) morfolinei

- 5 Într-un balon de 1-L a fost adăugată 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenil-sulfonil)-1H-pirololo [2,3-b] piridină (50,0 g, 137 mmol) (vezi, de exemplu, Exemplitul 2) și tetrahidrofuran (THF, 266 g, 300 mL) sub N₂. La acest amestec la -70 °C a fost adăugată litu diizopropilamidă 2,0 M în THF/heptan/etil benzen (77,4 g, 95 mL, 190 mmol, 1,4 eq.). Amestecul a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră. La amestec a fost adăugată *N*-formilmorfolină (29,7 g, 258 mmol, 1,9 eq.) în THF (22. 2 g, 25 mL) în picătură. Reacția a fost gata în 30 min după adăugare. LC/MS a arătat că produsul dorit, 4cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă, a fost formată curat. Reacția a fost stinsă cu acid acetic (16,4 g, 15,6 mL, 274 mmol, 2,0 eq.) și răcirea cu gheață uscată a fost îndepărtată. La amestec a fost adăugată morfolină (33,7 g, 33,5 mL, 387 mmol, 2,83 eq.) urmată de acid acetic (74,0 g, 70 mL, 1231 mmol, și 9,0 eq.) la 0 °C (temperatura internă a crescut de la 0 °C la 18 °C) și a fost agitat peste noapte.
- 15 Triacetoxiborohidru de sodiu (52,50 g, 247,7 mmol, 1,8 eq.) a fost adăugată și temperatura de reacție a amestecului a crescut de la 20 °C la 32 °C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. HPLC & LC/MS au indicat că reacția a fost completă. Apă (100 g, 100 mL) a fost adăugată, urmată de carbonat de sodiu 2,0 M (Na₂CO₃) în apă (236 g, 200 mL, 400 mmol, 2,9 eq.) încet (fără gaz!). Amestecul a fost agitat aproximativ 30 min. Stratul organic a fost separat și au fost adăugate apă (250 g, 250 mL) și heptan (308 g, 450 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 1 oră și solidul a fost colectat prin filtrare. Turta umedă a fost spălată cu heptan de două ori (75,00 mL × 2, 51,3 g × 2) înainte de a fi uscată în cuptor la 50 °C peste noapte pentru a da produsul dorit, 4-((4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolină ca solid maro deschis (52,00 g, randament 81,8 %): LCMS calculată pentru C₂₁H₂₃ClN₂O₅S [M+H]⁺: 464,00; Găsită: 464,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1 H), 8,38 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,47 (m, 4H).

Etapa 2: Sinteză de 4-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b] piridin-5-carbaldehidă

- 30 Într-un reactor de 2 L cu o termocuplă, o pâlnie de adăugare, și un agitator mecanic a fost încărcată 4-((4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo [2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolină (20,00 g, 43,1 mmol) și diclorometan (265 g, 200 mL) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost agitat la

temperatura camerei (temperatura internă a fost 19,5 °C) pentru a obține o soluție. La soluția rezultată a fost adăugată o soluție apoasă de acid clorhidric (0,5 M, 240 g, 200,0 ml, 100 mmol, 2,32 eq.) la temperatura camerei în 7 min. După mai mult de 23 h de agitare la temperatura camerei, amestecul de reacție bistarificat s-a transformat într-o suspensie incoloră groasă. Când HPLC a indicat că reacția a fost completă, suspensia a fost răcită la 0-5 °C și a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1 N, 104 g, 100 mL, 100 mmol, și 2,32 eq.) în aproximativ 10 min pentru a ajusta pH-ul amestecului de reacție la 10-11. A fost adăugat *n*-Heptan (164 g, 240 mL) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare și turta umedă a fost spălată cu apă (2 × 40 mL), heptan (2 × 40 ml) înainte de a fi uscată în cuptor la 50 °C sub vid pentru a da produsul dorit, 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*pirolo[2,3-*b*]piridin-5-carbaldehidă ca solid maro deschis (16,9 g, randament 93%): LCMS calculată pentru C₁₉H₁₉ClN₃O₄S [M+H]⁺: 420,00; Găsită: 420,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,76 (s, 1 H), 8,42 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,564 (m, 4H), 2,51 (m, 4H).

Etapa 3: Sinteză de *N*-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*pirolo [2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină

Într-un reactor de 2 L echipat cu termocuplă, o intrare de azot și agitator mecanic au fost încărcate *N,N*-dimetil formamidă (450 mL, 425 g), 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*pirolo[2,3-*b*]piridin-5-carbaldehidă (30,0 g, 71,45 mmol) și 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină (14,2 g, 75,0 mmol). La această suspensie (temperatura internă 20 °C) a fost adăugat clorotrimetilsilan (19,4 g, 22,7 mL, 179 mmol) în picătură în 10 min la temperatura camerei (temperatura internă 20-23 °C). Suspensia s-a transformat într-o soluție în 5 min după adăugarea clorotrimetilsila-nului. Soluția a fost agitată la temperatura camerei 1,5 h înainte de răcire la 0-5 °C cu baie cu gheață. Complex boranTHF în THF (1,0 M, 71,4 mL, 71,4 mmol, 64,2 g, 1,0 eq.) a fost adăugat în picătură prin pâlnie de adăugare în 30 min în timp ce se menține temperatură la 0-5 °C. După adăugarea, amestecul a fost agitat timp de 4 ore. Apă (150 g, 150 mL) a fost adăugată sub răcire cu baie cu gheață în 20 min, urmată de adăugarea lentă de soluție de hidroxid de amoniu (28% NH₃, 15,3 g, 17 ml, 252 mmol, 3,53 eq.) la pH 9-10 în timp ce se menține temperatura sub 10 °C. Mai multă apă (250 mL, 250 g) a fost adăugată prin pâlnie de adăugare. Suspensia a fost agitată timp de 30 min și solidele au fost colectate prin filtrare. Turta umedă a fost spălată cu apă (90 g x 2, 90 ml x 2) și heptan (61,6 g x2, 90 ml x 2). Produsul a fost uscat prin sucluione peste noapte pentru a da produsul dorit *N*-((4-cloro-2(morfolino-metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină (41,6 g, randament 96%): LCMS calculată pentru C₂₇H₂₈ClF₂N₄O₅S[M+H]⁺: 593,10; Găsită:

593,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,56 (m, 4H), 2,47 (m, 4H).

Etapa 4: Sinteză de 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*pirolo [2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etiluree

Într-un balon cu fund rotund de 2 L, cu 3 găuri prevăzute cu o termocuplă, o intrare cu barbotare de azot, și un agitator magnetic au fost încărcate *N*-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină (67,0 g, 113 mmol) și acetonitril (670 mL, 527 g). Suspensia a fost răcită la 0-5 °C. La amestec a fost încărcat izocianat de etil (17,7 mL, 15,9 g, 224 mmol, 1,98 eq.) în 30 sec. Temperatura a rămas nemodificată la 0,7 °C după încărcare. Acid metansulfonic (16,1 mL, 23,9 g, 248 mmol, 2,2 eq.) a fost încărcat în picătură în 35 min în timp ce se menține temperatura sub 2 °C. Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte. La 24 h după adăugare a indicat că produsul a fost 93,7%, nereacționat SM a fost 0,73% și impuritatea majoră (aduct bis-izocianat) a fost 1,3%. Amestecul a fost răcit cu o baie cu gheață și stins cu soluție de hidroxid de sodiu (NaOH) (1,0M, 235 mL, 244 g, 235 mmol, 2,08 eq.) în 20 min și apoi soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (NaHCO₃) (1,07 M, 85 mL, 91 g, 0,091 mol, 0,80 eq.) în 10 min. Apă (550 mL, 550 g) a fost adăugată și lichidul a devenit o fază. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore și solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu apă (165 mL, 165 g) pentru a da 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etiluree (70,3 g, randament 93,7%).

1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etiluree brută (68,5 g, 103 mmol) a fost adăugată în acetonitril (616 mL, 485 g). Amestecul a fost încălzit 60-65 °C și a fost obținută o suspensie subțire de culoarea chihlimbarului. Solidul a fost separat prin filtrare cu celite și stratul de celite a fost spălat cu acetonitril (68,5 mL, 53,8 g). La filtratul galben pal a fost adăugată apă (685 g, 685 ml) pentru a forma o suspensie. Suspensia a fost agitată peste noapte la temperatura camerei și filtrată. Solidul a fost adăugat în apă (685 mL, 685 g) și agitat la 60 °C timp de 2 ore. Solidul a fost filtrat și re-suspendat în heptan (685 mL, 469 g) peste noapte. Produsul a fost uscat într-un cuptor la 50 °C sub vid timp de 48 h pentru a da 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-

(fenilsulfonil)-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3- etiluree ca solid incolor (62,2 g, randament 90,8%, puritate 99,9% prin HPLC arie%). KF a fost 0,028%. Acetonitril (prin ¹H RMN) a fost aproximativ 1,56%, DCM (prin ¹H RMN) 2,0%: LCMS calculată pentru C₃₀H₃₃ClF₂N₅O₆S [M+H]⁺: EM: 664,17; Găsită: 664,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 0,95 (m, 3H).

Etapa 5: Sinteză de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-7(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-onă

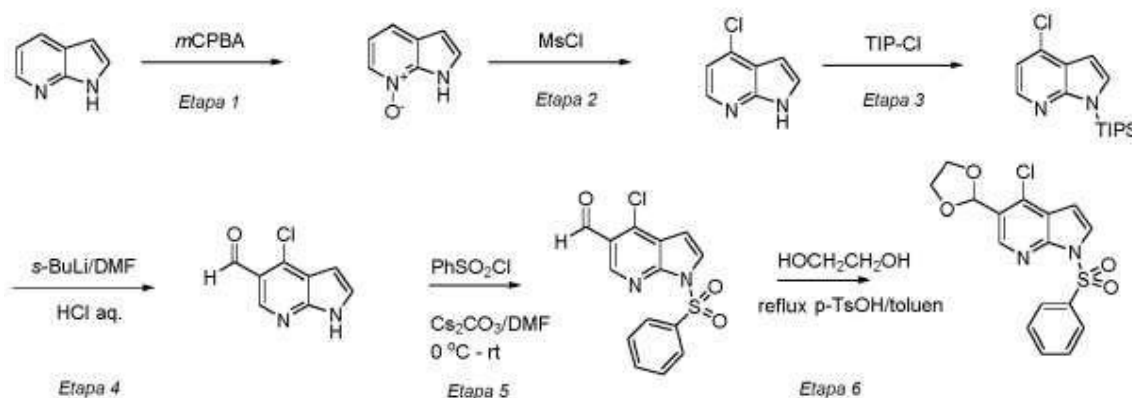
Într-un balon de 2000 mL echipat cu termocuplă, o intrare de azot, și un agitator mecanic au fost încărcate 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etiluree uscată (30,0 g, 45,2 mmol, KF=0,11%) și tetrahidrofuran (1200 mL, 1063 g). La această suspensie la temperatura camerei a fost încărcată hexametildisilazidă de litiu 1,0 M în THF (62,3 mL, 55,5 g, 62,3 mmol, 1,38 eq). Amestecul s-a transformat într-o soluție după adăugarea bazei. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore și HPLC a indicat că materia primă nu a mai fost detectabilă. La acest amestec a fost adăugat acid clorhidric 1,0 M (18,1 mL, ~18,1 g, 18,1 mmol, 0,4 eq.). Soluția a fost concentrată la 600 mL și a fost adăugată apă (1200 mL, 1200 g). O suspensie a fost formată după adăugarea apei. Suspensia a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei și solidul a fost colectat prin filtrare. Turta umedă a fost spălată cu apă de două ori (60 mLx2, 60 gx2) și uscată la 50 °C peste noapte pentru a da 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-7(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirolo[3',2':5,6]pirido[4, 3-*d*]pirimidin-2-onă ca solid maro deschis (26,58 g, randament 93,7%): THF prin ¹H RMN 0,32%, KF 5,26%, randament ajustat a fost 88,5%: LCMS calculată pentru C₃₀H₃₂F₂N₅O₆S [M+H]⁺: EM: 628,20; Găsită: 628,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,60 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 1,28 (m, 3H).

Etapa 6: Sinteză de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-onă

La o suspensie sub agitare de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolinometil)-7(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-onă (10,0 g, 15,93 mmol) în 1,4-dioxan (100 ml, 103 g) într-un balon de 500 mL echipat cu o intrare de azot, un condensator, o termocuplă și o manta de încălzire a fost adăugat hidroxid de sodiu apos 1 M (63,7 ml, 66,3 g, 63,7 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 75 °C timp de 18 h. LCMS a indicat că reacția a fost completă. A fost adăugată apă (100 mL, 100 g) pentru a da o suspensie groasă. Această suspensie a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră și filtrată. Turta a fost spălată cu apă (3 × 10 mL, 3 × 10 g) și heptan (2 × 10 mL, 2 × 6,84 g). Turta a fost uscată peste noapte printr-un vacuum tras prin turta de filtru și apoi a fost uscată într-un cuptor la 50 °C sub vid peste noapte pentru a da 3(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-onă (6,8 g, randament 87,6%): LCMS calculată pentru C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺: 488,20; Găsită: 488,2.

Exemplul 2. Sinteză de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirolo [2, 3-*b*]piridină

Schema 2



Etapa 1: Sinteză de 1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-7-oxid

Acid *m*-cloroperoxid benzoic (105,5 Kg, 612 mol, 1,2 eq) a fost adăugat la o soluție de 1*H*pirolo[2,3-*b*]piridină (60 Kg, 507,6 mol) în diclorometan (600 L) în 5 h cu agitare la 0-10 °C. După terminarea adăugării, amestecul a fost agitat la 0-10 °C timp de 3 ore. Solidul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu heptan, și uscat pentru a da 1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridină 7-oxid. Lichidul mamă a fost concentrat și reziduu

a fost tratat cu diclorometan: heptan (2 : 3), și filtrat pentru a recupera extra materiale. A fost obținut 1H-pirolu 2, 3-b]piridin-7-oxid brut (72 Kg, puritate 96%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare.

Etapa 2: Sinteză de 4-cloro-1H-pirolu[2,3-b]piridină

5 1H-pirolu[2,3-b]piridin-7-oxidul brut (72 Kg, 253 mol) a fost dizolvat în DMF (360 L) și încălzit la 50 °C. O soluție de clorură de metansulfonil (85,2 Kg, 746 mol, 3,0 eq.) a fost adăugată în picătură la soluție în timp ce se menține o temperatură sub 70 °C. După ce este agitată la 90 °C timp de 2 ore, soluția de reacție a fost răcită la temperatura camerei, și adăugată la 720 Kg de gheață/apă. Amestecul a fost neutralizat cu NaOH 6,0 M la 0 °C. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, și spălat cu apă. Solidul
10 a fost amestecat cu 72 L apă, 48 L etanol, și 29 L 30% NaOH, și agitat la temperatura camerei 1-2 h. A fost adăugată apă (144 L) și amestecul a fost tratat cu HCl 37% pentru a ajusta pH-ul la ~1. Produsul a fost colectat prin filtrare și uscat pentru a da 4-cloro-1H-pirolu[2, 3-b]piridină (brut 26 kg, puritate 97%, care a fost utilizată fără purificare): ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,30 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,65 (m, 1H).

Etapa 3: Sinteză de 4-cloro-1-(triizopropilsilil)-1H-pirolu[2,3-b]piridină

15 O soluție de 4-cloro-1H-pirolu[2,3-b]piridină brută (24 Kg, 155,2 mol) în THF (216 L) a fost agitată la 0 °C în timp ce NaH (60%, 7,56 Kg, 188,6 mol, 1,3 eq.) a fost adăugat în porții sub N₂. După adăugare, amestecul a fost agitat la rt timp de 1 oră. Clorură de triizopropilsilil (39,6 Kg, 188,6 mol, 1,3eq) a fost adăugată în picătură în timp ce se menține o temperatură sub 25 °C. După agitare 20 h, amestecul
20 a fost stins cu 144 L apă și extras cu 144 L heptan. Stratul apos a fost reextras cu 72 L metil t-butil eter. Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄ anhidru și concentrate sub vid pentru a da 4-cloro-1-(triizopropilsilil)-1H-pirolu[2,3-b]piridină brută ca lichid. Materialul a fost utilizat fără purificare, dar conținutul să de apă a fost controlat până la sub 0,1%.

Etapa 4: Sinteză de 4-cloro-1H-pirolu[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă

25 Într-un reactor criogenic de 1000 L a fost încărcată 4-cloro-1-(triizopropilsilil)-1H-pirolu[2,3b]piridină brută (50 Kg, ~138 mol) și THF anhidru (150 Kg). Amestecul a fost răcit la -75 °C, și agitat sub N₂ în timp ce S-BuLi (1,3 M în ciclohexan, 230 L, 300mol, 2,2 eq.) a fost adăugat în picătură în aproximativ 6,0 h în timp ce se menține temperatura internă sub -60 °C. Amestecul a fost agitat la 75 °C pentru încă 2 h suplimentare. N, N Dimetilformamidă (30,4 Kg, 416,1mol, 3,0 eq.) a fost adăugată în
30 picătură într-o perioadă de ~3,0 h pentru a controla temperatura internă sub -65 °C. După ce a fost agitat la -65~-75 °C timp de 2 ore, amestecul a fost stins prin adăugarea în picătură a unei soluții de 20% HCl în alcool izopropilic (115 Kg, 635 mol, 4,5eq.). Amestecul a fost apoi agitat la temperatura camerei (20-25 °C) peste noapte. pH-ul a fost ajustat la 7-8 prin încărcare de NaHCO₃ saturată. Precipitatul format a fost colectat prin filtrare. Turta de filtru a fost spălată cu 76 L apă pentru a da 4-cloro-1H-pirolu [2, 3-b] piridin-5-carbaldehidă (14 Kg, randament 58%): ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 6,72 (m, 1H).

Etapa 5: Sinteză de 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirolu [2,3-b]piridin-5-carbaldehidă

Într-un reactor de 500 L au fost încărcate N,N-dimetilformamidă (108 L) și 4-cloro-1H-pirolu[2, 3-b]piridin-5-carbaldehidă (10,8 Kg, 59,8 mol) și a fost răcit la 0-5 °C. În suspensia groasă
40 rezultată a fost încărcat carbonat de cesiu (39 Kg, 120 mol) la 0-5 °C. Suspensia a fost agitată la 0 °C pentru aproximativ 20 min și amestecul s-a transformat într-o suspensie subțire de culoarea chihlimbarului. La suspensia subțire la sub 10 °C a fost adăugată clorură de benzensulfonil (11,6 Kg, 65,8mol, 1,1 eq.) în picătură printr-o pâlnie de adăugare. Suspensia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la sub 10 °C și HPLC a indicat că reacția a fost completă. Agitarea extinsă la temperatura camerei peste noapte a avut puțin impact
45 asupra profilului amestecului de reacție. La acest amestec a fost adăugată apă (160 L) și suspensia a fost agitată timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare (lent). Turta de filtru a fost spălată cu apă și uscată în cuptor sub vid pentru a da 4-cloro-1(fenilsulfonil)-1H-pirolu[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă ca solid maro deschis (17,8 Kg, randament 93%): LCMS calculată pentru C₁₄H₁₀ClN₂O₃S [M+H]⁺: 321,00; Găsită: 320,9; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,34 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 2H),
50 7,05 (m, 1H).

Etapa 6: Sinteză de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirolu[2,3-b]piridină

Într-un reactor de 1000 L au fost încărcate toluen (270 L), 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirolu[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă (27 Kg, 84,2 mmol), acid p-toluensulfonic monohidrat (217 g, 1,26 mol, 0,015 eq.), și 1,2-etandiol (73,7 Kg, 1187 mol, 14,1 eq.). Amestecul a fost agitat și încălzit la reflux pentru a
55 îndepărta apa (o parte din etilen glicol a fost de asemenea îndepărtată în timp de reacția progresaază) timp de 9 h (LCMS a indicat că reacția a fost completă). După agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu acetat de etil (135 L) și spălat cu soluție saturată de NaHCO₃. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu soluție apoasă 10% de NaCl și concentrat. Heptan (108 L) a fost adăugat și a fost formată o suspensie. Solidul a fost colectat prin filtrare. Solidul a fost dizolvat în

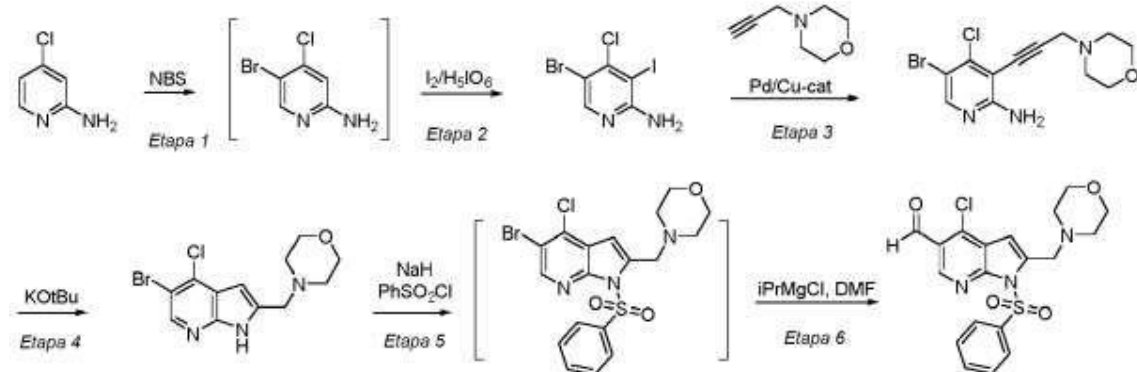
diclorometan (108 L) și filtrat pentru a se îndepărta impuritățile mecanice. Filtratul a fost concentrat, apoi dizolvat în 67,5 L (2,5V) acetat de etil fierbinte și a fost agitat timp de 2 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească în timp ce un solid s-a format. Solidul a fost colectat prin filtrare pentru a da 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1Hpirolo[2,3-b]piridină ca un solid alburiu (22 Kg, 70% randament):

5 LCMS calculată pentru $C_{16}H_{14}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: 365,03; Găsită: 365,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,98 (m, 2H).

Exemplul 3. O sinteză alternativă de 4-cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)-1-(fenilsulfonyl) - 1Hpirolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă

10

Schema 3.



Etapa 1: Sinteza de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amină

Într-o suspensie de 2-amino-4-cloropiridină (100 g, 777,8 mmol, 1,0 eq.) în acetonitril (500 mL, 5 rel. vol.) la 15-20 °C a fost adăugată N-bromosuccinimidă (131,5 g, 738,9 mmol, 0,95 eq.) în porții în 2 h menținând temperatura la 15-20 °C. Reacția a fost agitată timp de 30 min și conversia a fost verificată prin HPLC. Depinzând de conversie, N-bromosuccinimidă suplimentară 0- 5 mol% a fost adăugată și amestecul a fost agitat pentru alte 15 min. După ce HPLC a indicat conversia completă, amestecul de reacție a fost încălzit și acetonitrilul (300 mL) a fost separat prin distilare la presiune normală. A fost adăugată apă (250 mL) și temperatura a fost ajustată la 50-55 °C și a fost formată o suspensie. Suspensia rezultată a fost agitată timp de 30 min și a fost adăugată apă (350 mL) în timp de 1 h. Suspensia a fost răcită la 20-25 °C, agitată timp de 1 oră și solidul a fost colectat prin filtrare. Turta umedă a fost spălată cu un amestec de apă (75 mL) și acetonitril (25 mL) pentru a da produsul ud 5-bromo-4-cloropiridin-2-amină (191 g, puritate 92,1% prin HPLC arie %). Produsul ud a fost dizolvat în acid acetic (500 mL, 5 rel. vol. pe 2-amino-4-cloropiridină, 55-70 °C) și soluția a fost utilizată direct în etapa următoare.

Etapa 2: Sinteza de 5-bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-amină

Soluția de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amină în acid acetic (191 g, 5-bromo-4-cloropiridin-2-amină în 500 mL acid acetic) a fost distilată sub presiune redusă la 40-60 °C pentru a îndepărta solvenții. Apoi, a fost adăugat acid sulfuric (39,7 g, 96%-g/g, 388,9 mmol, 0,5 eq.) și iod (76,2 g, 300,3 mmol, 0,386 eq.) și temperatura a fost ajustată la 77-83 °C. La această temperatură, o soluție de acid periodic (50%-g/g, 54,89 g, 120,4 mmol, 0,155 eq.) a fost adăugat în 2-3 h. Reacția a fost agitată 2-3 h la 77-83 °C și conversia a fost verificată prin HPLC (SM < 1,0%-a/a). La 75-85 °C, amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea de sulfat de amoniu solid în porții de 4,53 g (0,05 eq.) până când testul KI/amidon a fost negativ. De obicei au fost necesare două porții (0,1 eq.) de sulfat de amoniu. Încheierea stingerii poate fi de asemenea văzută prin absența culorii violet a iodului. Apoi, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (200 mL, 2,0 rel. vol., la temperatura camerei), și temperatura a fost scăzută la ~ 50 °C. Produsul a fost precipitat. La 45-60 °C, pH-ul a fost ajustat la 3,0-3,5 cu amoniac (25%-g/g în apă, aproximativ 63,6 g, 0,93 mol, 1,2 eq. necesar). Neutralizarea a fost puternic exotermă. Suspensia a fost agitată timp de 30 min la 45-50 °C și apoi solidul a fost colectat prin filtrare. Turta de filtru a fost spălată cu aproximativ 600 mL apă de obicei și apoi spălată cu 2-propanol (200 mL). Produsul ud a fost uscat în incinta cu vid la 60 °C pentru a da 5-bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-amină ca solid galben spre bej (213,5 g, randament 82,3%): LCMS calculată pentru $C_5H_4BrClIN_2$ $[M+H]^+$: 332,82; Găsită: 332,8; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (s, 1H), 6,60 (s, 2H).

Etapa 3: Sinteza de 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amină

5-Bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-amină (50 g, 150 mmol, 1,0 eq.), 4-(prop-2-inil)morfolină (22,5 g, 180 mmol, 1,20 eq.), diizopropilamină (18,2 g, 180 mmol, 1,2 eq.) și 150 mL de toluen au fost încărcate

într-un reactor. Soluția a fost cu grijă degazată aplicând 3 cicluri de vacuum cu argon. Apoi, au fost adăugate CuI (0,29 g, 1,5 mmol, 1 mol%) și Pd(PPh₃)₄ și reactorul a fost purjat din nou cu argon. Amestecul a fost agitat la 50 °C peste noapte (17 h). Apă (50 mL, 1 vol.) a fost adăugată într-o porție și amestecul a fost răcit la 20-25 °C. Produsul brut a fost separat prin filtrare și spălat consecutiv cu amoniac 10% (50 mL, 1,0 vol.), apă (50 mL, 1 vol.), toluen (25 mL, 0,5 vol.), și cu 2izopropanol (50 mL, 1,0 vol.). După uscarea sub vid la 50 °C, 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amină a fost obținută ca solid maro deschis (41,6 g, randament 87%): LCMS calculată pentru C₁₂H₁₄BrClIN₅O [M+H]⁺: 329,99; Găsită: 330,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 2,54 (m, 4H).

Etapa 4: Sinteza de 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolină

O soluție de KOtBu (18,1 g, 1,4 eq., 112,21 mmol) în tetrahidrofuran (114 mL, 3 vol) a fost încălzită la 30-35 °C în timp ce 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amină (38 g, 114,9 mmol, 1,0 eq.) a fost adăugată în porții în 1,0 h la 30-35 °C. După agitare timp de 2 ore, reacția a fost stinsă cu o soluție de acid acetic (10,4 g, 172,4 mmol, 1,5 eq.) în apă (76 mL, 2 vol.) și 76 mL de THF (76 mL) au fost îndepărtați prin distilare. Apoi soluția a fost încălzită până la reflux și a fost adăugat MeOH (38 mL, 1 vol.), și suspensia rezultată a fost răcită la 23 °C în timp de 1 h. După agitare 0,5 h la 23 °C, solidul a fost separat prin filtrare și spălat cu apă (38 mL, 1 vol.), și MeOH (38 mL, 1 vol.). După uscarea sub vid la 50 °C a fost obținută 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolină ca pulbere maro deschis (32,8 g, randament 86%): LCMS calculată pentru C₁₂H₁₄BrClIN₅O [M+H]⁺: 329,99; Găsită: 329,8; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,42 (m, 4H).

Etapa 5: Sinteza de 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolină

O suspensie de 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolină

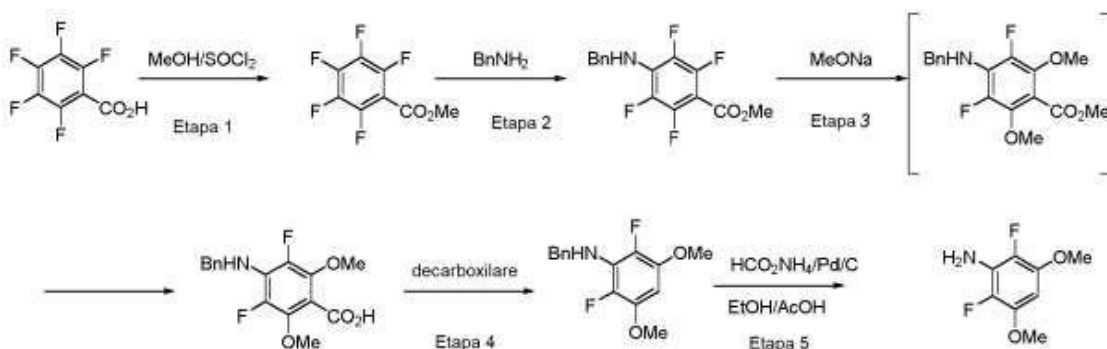
(10 g, 30,25 mmol, 1,0 eq., test 94%-g/g) și NaH (1,69 g, 60%, 42,35 mmol, 1,4 eq.) în 38 mL tetrahidrofuran a fost răcită la 0-5 °C în timp ce PhSO₂Cl (7,48 g, 42,35 mmol, 1,4 eq.) a fost adăugată în timp de 1 h. După 1,5 h, HPLC a indicat că reacția nu a fost completă. NaH suplimentar (0,34 g, 0,3 eq.) a fost adăugat, în timp ce a fost observată degajare de gaz. Când HPLC a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost stins cu acid acetic (0,5 g) și un amestec de apă (15 mL) și metanol (15 mL). pH-ul a fost ajustat la 6,5 cu sodă caustică și produsul a fost izolat prin filtrare. Turta umedă a fost spălată cu 2-izopropanol (20 mL) și apă (20 mL) și produsul ud (14,8 g) a fost uscat în incinta cu vid pentru a da 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolină ca solid maro (12,57 g, randament 86%): LCMS calculată pentru C₁₈H₁₈BrClIN₃O₃S [M+H]⁺: 469,99; Găsită: 470,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,46 (m, 4H).

Etapa 6: Sinteza de 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă

La o suspensie de 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolină (5,0 g, 10,6 mmol, 1,0 eq.) în 50 mL tetrahidrofuran la -10 °C până la 0 °C a fost adăugată iPrMgCl (6,9 mL, 2M în tetrahidrofuran, 13,80 mmol, 1,3 eq.). După agitare timp de 2 ore a fost adăugată N,N-dimetilformamidă (1,55 g, 21,2 mmol, 2,0 eq.) la soluția de reacție în 0,5 h la -5 °C până la 0 °C. Amestecul a fost agitat 0,5 h la -5 °C până la 0 °C, apoi încălzit la 23 °C în 0,5 h și agitat timp de 1 oră la 23 °C. pH-ul a fost ajustat la 6-7 prin adăugare 1,5 mL acid acetic și 10 mL apă. La amestecul bifazic au fost adăugați 25 mL MeOH și 15 mL apă. După agitare timp de 1 oră, produsul a fost separat prin filtrare și spălat cu 20 mL MeOH/apă (1/1) și 30 mL apă. După uscarea sub vid la 50 °C, a fost obținută 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă ca o pulbere albicioasă (3,39 g, 76% randament): LCMS calculată pentru C₁₉H₁₉ClN₃O₄S [M+H]⁺: 420,07; Găsită: 420,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,564 (m, 4H), 2,51 (m, 4H).

Exemplul 4. Sinteza de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină

Schema 4.



Etapa 1: Sinteză de pentafluorobenzoat de metil

La o soluție de acid pentafluorobenzoic (40 Kg, 188,6 mol) în 68 L metanol a fost adăugată SOCl₂ (29,2 Kg, 245,2 mol, 1,3 eq.) în picătură în 4,0 h la 20-50 °C. Amestecul a fost apoi încălzit la reflux 17 h. Metanol a fost îndepărtat prin distilare în vid, și reziduu a fost dizolvat în metil *t*-butil eter (77 L). Soluția a fost spălată cu NaHCO₃ saturată (37 L), uscată pe MgSO₄, și evaporată pentru a da pentafluoro-benzoat de metil ca ulei incolor (39 kg, randament 91%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90 (s, 3H).

Etapa 2: Sinteză de 4-(benzilamino)-2, 3, 5, 6-tetrafluorobenzoat de metil

Pentafluorobenzoat de metil (39 Kg, 172,5 mol) și *N,N*-diizopropil etilamină (26,8 Kg, 207 mol, 1,2 eq.) au fost dizolvate în *N*-metilpirolidinonă (39 L). O soluție de benzilamină (18,5 Kg, 172,5 mol, 1,0 eq.) în 19,5 L de *N*-metilpirolidinonă a fost adăugată în picătură în 3,5 h în timp ce se menține temperatura internă sub 50 °C. Suspensia galbenă groasă rezultată a fost încălzită la 65 °C și agitată încă o altă 1 h. Amestecul a fost turnat în 195 L soluție de acid acetic apos (10% acid acetic și 90% H₂O), și suspensia a fost agitată timp de 1 oră și filtrată. Turta de filtru a fost spălată cu apă și heptan, și uscată la 35 °C sub vid pentru a da 4-(benzilamino)-2, 3, 5, 6-tetrafluorobenzoat de metil (38 Kg, randament 70%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (m, 5H), 4,67 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 3: Sinteză de acid 4-(benzilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoic

4-(benzilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoat de metil (38 Kg, 121,3 mol) în metanol (72 L), a fost agitat la temperatura camerei sub N₂ în timp ce o soluție de NaOMe în metanol (25 g%, 110,8 Kg, 545,85 mol, 4,5 eq.) a fost adăugată în picătură în 3,0 h în timp ce se menține o temperatură sub 50 °C. După încălzirea la 65-70 °C timp de 18 h, 18 L de apă au fost adăugați la amestecul de reacție și soluția rezultată a fost agitată 1 h. Solventul a fost îndepărtat prin distilare în vid. A fost adăugată apă (54 L) și soluția rezultată a fost acidulată la pH 2 cu 37% HCl. Amestecul a fost extras de trei ori cu acetat de etil (54 Kg fiecare). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (43 L) și concentrate la sec pentru a forma un solid. Solidul a fost triturat cu heptan (43 L) pentru a îndepărta impuritățile. Solidul a fost colectat și uscat la 40 °C sub vid pentru a da acid 4(benzilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoic (35 Kg, randament 86%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,74 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 3,96 (s, 6H).

Etapa 4: Sinteză de *n*-benzil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină

Acid 4-(benzilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoic (17 Kg) a fost încălzit neamestecat la 75-85 °C sub atmosferă de azot 3-4 h. După ce reacția a fost completă, au fost adăugați 40 L de metil *t*-butil eter și 20 L de NaOH 1M. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Stratul organic a fost separat, și a fost spălat cu apă (20 L) și saramură (20 L). Faza organică a fost concentrată sub presiune redusă pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost triturat cu heptan și uscat la 35 °C sub vid pentru a da *N*-benzil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină (12 Kg, randament 82%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 5H), 6,09 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,85 (s, 6H).

Etapa 5: Sinteză de 2, 6-difluoro-3,5-dimetoxianilină

N-Benzil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină (24 Kg, 85,9 mol) a fost dizolvată în solvenți amestecați de etanol (120 L) și acid acetic (20 L) în timp ce a fost adăugat formiat de amoniu (13,2 Kg), și 1,68 Kg of Pd/C. Amestecul a fost încălzit la 50 °C pentru 2-3 h. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat printr-un strat de Celite®, și spălat cu etanol (1,2 L X2) și concentrat. Produsul brut a fost adăugat la 80 L apă, și suspensia rezultată a fost filtrată. Produsul brut a fost adăugat la 60 L metil *t*-butil eter și 2,5 Kg carbon activat, și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 3 ore. După filtrare, și concentrare, solidul rezultat a fost adăugat la 36 L heptan și agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul a fost filtrat și uscat la 35 °C sub vid pentru a da 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilină ca solid maro deschis (15,2 Kg, 93% randament): LCMS calculată pentru C₈H₁₀F₂NO₂ [M+H]⁺: 190,16; Găsită: 190,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,16 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,78 (s, 6H).

Exemplu 5 Preparare și Caracterizare a Formei I

Un reactor de 100 L din sticlă și un reactor de 200 L din sticlă au fost asamblate cu agitator pe deasupra, condensator, termocuplă, pâlnie de adăugare, și o intrare de azot și fiecare aparat a fost purjat cu azot. Metanol (1,39 L), clorură de metilen (21,7 L) și 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4, 7-tetrahidro-2H-pirol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-onă brută (3330 g) au fost încărcate secvențial în reactorul de 100 L și amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 33 °C și agitat la aproximativ 33 °C pentru aproximativ 43 minute până când a fost obținută o soluție clară. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un filtru în linie utilizând clorură de metilen (2,1 L) pentru a clăti reactorul prin filtru. Filtratul a fost parțial concentrat (utilizând 2 rotavaporatoare pentru conveniență) sub vid la aproximativ 30 °C la un volum total țintă rămas de 15,5 L (~4,6 L per kg de produ încărcat). Reziuul după distilare (15,5 L) a fost încărcat în reactorul de 200 L utilizând clorură de metilen filtrată (1,3 L) pentru a ajuta transferul. Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 39 °C și agitat aproximativ 3 minute până când a fost obținută o soluție clară. Metil *t*-butil eter filtrat fin (23,1 L) a fost încărcat în timp ce se menține temperatura reacției la aproximativ 39 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la aproximativ 36 °C pentru aproximativ 5,25 h, răcit la aproximativ 30 °C, și agitat la aproximativ 23 °C pentru aproximativ 10,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, și turta de filtru a fost spălată cu metil *t*-butil eter filtrat fin (3,3 L). Produsul a fost uscat în aer pe filtru pentru aproximativ 3,25 h și apoi uscat sub vid la 25-50 °C pentru a da 3-(2,6difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetra-hidro-2H-pirol[3',2':5,6]pirido[4,3d]pirimidin-2-onă ca solid alb spre alburii (3002 g, randament 91,0%): LCMS calculată pentru C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺: 488,20; Găsită: 488,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,60 (m, 6H), 2,44 (m, 4H), 1,33 (m, 3H).

Produsul solid a fost confirmat ca solid cristalin având Forma I în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Forma I este prezentat în Figura 1 și datele maximelor sunt furnizate mai jos în Tabelul 1.

Tabelul 1. Date maxime XRPD pentru Forma I

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,8 | 194 | 2,5 |
| 6,8 | 7767 | 100 |
| 7,9 | 105 | 1,4 |
| 9,6 | 563 | 7,2 |
| 10,1 | 70 | 0,9 |
| 11,4 | 96 | 1,2 |
| 12,2 | 56 | 0,7 |
| 12,9 | 1131 | 14,6 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 13,4 | 132 | 1,7 |
| 14,4 | 327 | 4,2 |
| 15,9 | 181 | 2,3 |
| 17,6 | 217 | 2,8 |
| 18,2 | 91 | 1,2 |
| 18,6 | 723 | 9,3 |
| 19,4 | 550 | 7,1 |
| 19,9 | 174 | 2,2 |
| 20,5 | 192 | 2,5 |
| 21,8 | 77 | 1 |
| 22,3 | 197 | 2,5 |
| 22,6 | 752 | 9,7 |
| 24,0 | 133 | 1,7 |
| 24,8 | 127 | 1,6 |
| 25,4 | 1761 | 22,7 |
| 25,8 | 3393 | 43,7 |
| 26,2 | 5024 | 64,7 |
| 27,5 | 1568 | 20,2 |
| 28,4 | 120 | 1,5 |
| 29,5 | 205 | 2,6 |

| | | |
|------|-----|-----|
| 30,0 | 88 | 1,1 |
| 30,7 | 75 | 1 |
| 31,0 | 81 | 1 |
| 31,8 | 112 | 1,4 |
| 32,7 | 64 | 0,8 |
| 33,7 | 69 | 0,9 |
| 34,5 | 62 | 0,8 |
| 36,6 | 72 | 0,9 |
| 37,9 | 76 | 1 |
| 39,1 | 119 | 1,5 |
| 43,8 | 51 | 0,7 |

Forma I prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C și aproximativ 276 °C. FIG. 2 prezintă o termogramă DSC a Formei I. FIG. 3 prezintă o termogramă TGA a Formei I.

5 Exemplul 6 Metode de screening al formei cristaline și rezultate

Noi forme cristaline ale compusului cu Formula I au fost obținute din diferitele metode de screening descrise mai jos. Forma I, cum s-a descris mai sus în Exemplul 5, a fost utilizată ca materie primă în screening dacă nu este indicat altfel.

10 Măsurarea Solubilității

Forma I a fost saturată în diferite sisteme de solvent (**Tabelul 2**) la 25 °C și 50 °C, care au fost agitate 24 h și solubilitatea sa a fost măsurată prin HPLC. Forma I a fost găsită ca fiind complet solubilă (>50 mg/mL) în mulți solvenți incluzând DMF (50 °C), DCM, cloroform, DMSO, și DCM/MeOH (9/1) la 25 °C și 50 °C. Ea a fost de asemenea găsită ca fiind solubilă în cei mai mulți dintre alți solvenți dar aproape insolubilă în apă, heptan și hexan, moderat solubilă în MTBE, toluen, IPAc, metanol, și IPA la 25°C. Solubilitatea sa a crescut în general în toți solvenții la 50 °C.

15 **Tabelul 2: Screening al solubilității**

| Solvent | Solubilitate la 25 °C (mg/mL) | Solubilitate la 50 °C (mg/mL) |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| MeCN | 5,39 | 8,39 |
| Cloroform | >50 | >50 |
| Diclorometan | >50 ¹ | >50 |
| DCM/MeOH (9/1) | >50 | >50 |
| DMF | 41,99 | >50 |
| 1,4-Dioxan | 2,23 ² | 5,69 ² |
| Metanol | 0,64 ³ | 2,05 |
| 2-Metoxietanol | 15,28 | 20,49 |
| MIBK | 0,43 ⁴ | 1,12 |
| Toluen | 0,45 | 0,82 |
| Hexan | 0,00 | 0,00 |
| THF | 4,11 | 10,04 ⁵ |
| Acetonă | 2,68 ⁶ | 6,67 |
| n-BuOH | 0,82 | 1,65 |
| MTBE | 0,05 ⁷ | 0,19 |
| DMSO | >50 ⁸ | >50 |
| EtOH | 0,97 | 2,73 |
| EtOAc | 0,70 ⁹ | 2,26 |
| Formiat de etil | 4,16 ¹⁰ | 15,29 |
| Heptan | 0,00 | 0,00 |
| Acetat de izobutil | 0,46 | 0,58 |
| IPAc | 0,88 | 1,33 |
| 1-Propanol | 1,16 | 2,50 |
| IPA | 0,56 | 1,37 |
| IPA/apă (4/1) | 5,35 | 8,77 |
| MEK | 1,20 | 3,22 |

Notă: 1. Solubilitatea Formei II în DCM; 2. Solubilitatea Formei III în 1,4-Dioxan; 3. Solubilitatea Formei VI în metanol; 4. Solubilitatea Formei VII în MIBK; 5. Solubilitatea Formei XIII în THF; 6. Solubilitatea Formei VIII în acetonă; 7. Solubilitatea Formei IX în MTBE; 8. O suspensie a fost obținut după agitarea soluției clare de 60 mg Forma I în 1 mL DMSO și solubilitatea soluției saturate este 6,13 mg/mL; 9. Solubilitatea Formei X în acetat de etil, 10. Solubilitatea Formei XI în formiat de etil.

Screening al echilibrului fazelor la 25, 40, și 50 °C

Studii de echilibrare a fazelor au fost concepute pentru a furniza informația despre o formă de cristal predominantă pentru identificarea fazei. Pe baza solubilității sale în diferite sisteme de solvenți (Tabelul 2), Forma I a fost echilibrată într-un grup reprezentativ de solvenți la 25 ± 1 °C (Tabelul 3), 40 °C (Tabelul 4a) și 50 ± 1 °C (Tabelul 4). După echilibrare, supernatantul a fost îndepărtat prin centrifugare sau solidul a fost filtrat. XRPD a fost utilizată pentru a studia morfologia formelor cristaline în stare solidă.

Echilibrarea fazelor la 25 °C a condus la câteva forme polimorfice incluzând Forma II (DCM, 9:1 DCM-MeOH), Forma III (1,4-dioxan, centrifugat), Forma IV ((1,4-dioxan, filtrat), Forma V (1,4dioxan, solid cristalin din soluție saturată), Forma VI (MeOH), Forma VII (MIBK), Forma VIII (acetonă și MEK), Forma IX (MTBE), Forma X (acetat de etil), Forma XI (formiat de etil), și forme parțial amorf sau amorf (DMF, DMSO și apă).

Echilibrarea fazelor la 40 °C a condus la Forma II (DCM, DCM/MeOH).

Echilibrarea fazelor la 50°C a condus la două noi forme polimorfice incluzând Forma XII (1,4dioxan) și Forma XIII (THF). Forma VII a rezultat din MIBK.

Tabelul 3: Formă cristalină pentru Echilibrarea fazelor la 25°C

| Solvent | Formă în stare solidă |
|--------------------|---------------------------|
| N/A | I |
| MeCN | I |
| Solvent | Formă în stare solidă |
| Cloroform | I |
| Diclorometan | II |
| DCM/MeOH (9/1) | II |
| DMF | Unele cristal + amorf |
| 1,4-Dioxan | III |
| 1,4-Dioxan | IV |
| 1,4-Dioxan | V |
| Metanol | VI |
| 2-Metoxietanol | I |
| MIBK | Vil |
| Toluen | I |
| Hexan | I |
| THF | I |
| Acetonă | VIII |
| n-BuOH | I |
| MTBE | IX |
| DMSO | Formă amorfă + cristalină |
| EtOH | I |
| EtOAc | X |
| Formiat de etil | XI |
| Heptan | I |
| Acetat de izobutil | I |
| IPAc | I |
| 1-Propanol | I |
| IPA | I |
| IPA/apă (4/1) | I |
| Apă | Amorf |
| MEK | VIII |

Tabelul 4: Forma cristalină pentru echilibrarea fazelor la 50°C

| Solvent | Formă în stare solidă |
|--------------------|-----------------------|
| N/A | I |
| MeCN | I |
| 1,4-Dioxan | XII |
| MeOH | I |
| 2-Metoxietanol | I |
| MIBK | VII |
| Toluen | I |
| Hexan | I |
| THF | XIII |
| Acetonă | I |
| n-BuOH | I |
| MTBE | I |
| EtOH | I |
| EtOAc | I |
| Formiat de etil | I |
| Heptan | I |
| Acetat de izobutil | I |
| IPAc | I |
| 1-Propanol | I |
| IPA | I |
| Solvent | Formă în stare solidă |
| IPA/apă (4/1) | I |
| Apă | I |
| MEK | VIII-a |

Tabelul 4a: Formă cristalină pentru echilibrarea fazelor la 40°C

| Forma (mg) | Solvent (mL) | Rezultat (Formă în stare solidă) |
|------------|---------------------------------------|--|
| 100,2 | DCM (0,5 mL) | Suspensie (Forma II) |
| 100,3 | DCM/MeOH (9/1, 0,5 mL) | Suspensie (Forma II) |
| 100,4 | DCM/MeOH/MTBE (0,47/0,03/0,7; 1,2 mL) | Adăugat 0,5 mL DCM/MeOH pentru a da soluție clară la 25 °C, adăugat MTBE pentru a da suspensie (Forma I) |
| 100,1 | DCM/MeOH (0,47/0,03, 0,5 mL) | Suspensie (Forma II) |
| 99,01 | DCM/MeOH (0,47/0,03; 0,6 mL) | Soluție clară |

Screening al evaporării la 25 și 50 °C

- 5 Au fost efectuate studii de evaporare pentru a identifica forma cristalină predominantă în timpul precipitării necontrolate. Experimente care nu au condus la particule solide (adică filme clare subțiri și uleiuri) nu au fost studiate mai departe. XRPD a fost utilizată pentru a studia morfologia în stare solidă a formelor cristaline ale mostrelor evaporare la 25 °C și 50 °C. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5 (25 °C) și Tabelul 6 (50 °C).

10

Tabelul 5: Identificarea formei cristaline din evaporare la 25°C

| Solvent | Formă în stare solidă |
|----------------|---------------------------|
| N/A | I |
| MeCN | I |
| Cloroform | I+IV |
| Diclorometan | II-a |
| DCM/MeOH (9/1) | II-a |
| DMF | I |
| DMF | XIV |
| 1,4-Dioxan | Formă amorfă + cristalină |
| Metanol | N/A |

| | |
|---|------------------------------|
| 2-Metoxi-etanol | N/A |
| MIBK | N/A |
| Toluen | N/A |
| Hexan | N/A |
| THF | I |
| Acetonă | I |
| <i>n</i> -BuOH | I |
| MTBE | II-a |
| DMSO | XV |
| EtOH | I |
| EtOAc | I |
| Formiat de etil | I |
| Heptan | N/A |
| Acetat de izobutil | I |
| IPAc | I |
| 1-Propanol | I |
| IPA | I |
| Solvent | Formă în stare solidă |
| IPA/apă (4/1) | I |
| Apă | N/A |
| MEK | I |
| N/A: Nedisponibil. Soluție clară în eter sau cantitatea de precipitat a fost prea mică pentru a fi analizată prin XRPD. | |

Tabelul 6: Identificarea formei cristaline din evaporare la 50°C

| Solvent | Formă în stare solidă |
|--------------------|------------------------------|
| N/A | I |
| MeCN | I |
| Cloroform | I |
| DCM | II |
| DCM/MeOH (9/1) | I |
| DMF | I |
| 1,4-Dioxan | I |
| Metanol | I |
| 2-Metoxietanol | I |
| MIBK | I |
| Toluen | N/A |
| Hexan | N/A |
| THF | XVI |
| Acetonă | I |
| <i>n</i> -BuOH | I |
| MTBE | N/A |
| DMSO | XVII |
| EtOH | I |
| EtOAc | I |
| Formiat de etil | I |
| Heptan | N/A |
| Acetat de izobutil | I |
| IPAc | I |
| 1-Propanol | I |
| IPA | I |
| IPA/apă (4/1) | I |
| Apă | N/A |
| MEK | I |

N/A: Nedisponibil. Soluție clară în eter sau cantitatea de precipitat a fost prea mică pentru a fi analizată prin XRPD.

Screening al adăugării de antisolvent

Soluții saturate sau aproape saturate de Compus 1 au fost preparate prin adăugarea Formei I într-un solvent. Un anti-solvent a fost adăugat încât să inducă precipitare. Heptan, hexan, MTBE, apă, MeOH, IPA, IP Ac, acetat de etil și toluen au fost selectate ca anti-solvenți. Experimente care nu au produs particule solide la adăugarea de anti-solvent nu au fost studiate mai departe.

Adăugarea de antisolvent a condus la câteva forme polimorfice incluzând Forma XVIII (cloroform/hexan, DCM/toluen și DCM-MeOH/toluen) și Forma XIX (DCM/MeOH).

Tabelul 7. Adăugarea de antisolvent

| Solvent/Antisolvent | Forma |
|--|-------------------|
| MeCN (0,5 mL)/ MTBE (4 mL) | N/A |
| MeCN (0,5 mL)/ apă (4 mL) | N/A |
| Solvent/Antisolvent | Forma |
| Cloroform (1 mL) ¹ / Heptan (3 mL) | I |
| Cloroform (1 mL) ¹ / Hexan (3 mL) | XVIII |
| Cloroform (1 mL) ¹ / MTBE (3 mL) | I |
| DCM (0,5 mL) ² / Heptan (0,5 mL) | I |
| DCM (0,5 mL) ² / Hexan (0,5 mL) | I |
| DCM (0,5 mL) ² / MTBE (1 mL) | I |
| DCM (0,5 mL) ² / Toluen (4 mL) | XVIII |
| DCM (0,5 mL) ² / IPA (4 mL) | I |
| DCM (0,5 mL) ² / MeOH (5 mL) | XIX |
| DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Heptan (0,5 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Hexan (0,5 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / MTBE (1,0 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Toluen (4,0 mL) | XVIII |
| DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / IPA (4,0 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / MeOH (3,0 mL) | I |
| DMF (saturată, 0,8 mL)/ apă (4 mL) | I (major) + amorf |
| 2-metoxietanol (saturată, 0,7 mL)/ apă (4 mL) | N/A |
| THF (saturată, 1,4 mL)/ Heptan (3,6 mL) | I |
| THF (saturată, 1,5 mL)/ Hexan (4 mL) | I |
| THF (saturată, 1,5 mL)/ MTBE (4 mL) | N/A |
| THF (saturată, 1,5 mL)/ apă (4 mL) | N/A |
| Notes: N/A: nedisponibil, mostrele au fost prea mici pentru a fi analizate prin XRPD | |
| 1. Concentrația de Compus 1 în cloroform este 83,7 mg/mL | |
| 2. Concentrația de Compus 1 în DCM este 92 mg/mL | |
| 3. Concentrația de Compus 1 în DCM/MeOH (9:1) este 80 mg/mL | |

Screening de adăugare inversă

Soluții saturate sau aproape saturate de Compus 1 au fost preparate în solvenții listați în

Tabelul 8, și adăugate într-un volum mai mare dintr-un anti-solvent miscibil (adică heptan, hexan, MTBE, apă, toluen, MeOH, IPA și acetat de etil). Experimente care nu au produs particule solide după adăugarea la anti-solvent nu au fost studiate mai departe.

Adăugarea inversă a condus la câteva forme polimorfice incluzând Forma XX (DCM/MTBE), Forma XXI (DCM/toluen), și Forma XXII (DCM-MeOH/MeOH), și Forma IX (THF/MTBE).

Tabelul 8. Adăugare inversă

| Solvent/Antisolvent | Forma |
|--|-------|
| MeCN/ MTBE | N/A |
| MeCN/ apă | N/A |
| Cloroform (1 mL) ¹ / Heptan (2 mL) | I |
| Cloroform (1 mL) ¹ / Hexan (2,0 mL) | I |
| Cloroform (1 mL) ¹ / MTBE (2,0 mL) | I |

| | |
|--|--------------------|
| DCM (0,8 mL) ² / Heptan (4,0 mL) | I |
| DCM (0,8 mL) ² / Hexan (4,0 mL) | I |
| DCM (0,8 mL) ² / MTBE (4,0 mL) | XX |
| DCM (0,8 mL) ² / Toluen (4,0 mL) | XXI |
| DCM (0,8 mL) ² / IPA (4,0 mL) | I |
| DCM (0,8 mL) ² / MeOH (4 mL) | I |
| DCM (0,8 mL) ² / IPA _c (4 mL) | I |
| DCM (0,8 mL) ² / EtOAc (4 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / Heptan (4,0 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / Hexan (4,0 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / MTBE (4,0 mL) | I |
| Solvent/Antisolvent | Forma |
| DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / Toluen (4,0 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / IPA (4,0 mL) | I |
| DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / MeOH (4,0 mL) | XXII |
| DMF (saturată, 0,8 mL)/ apă (4 mL) | I (majoră) + amorf |
| Mostră 1922-120-7-2-8 a fost aer-uscat pentru 18 h | I |
| THF (saturată, 1,5 mL)/ Heptan (4,0 mL) | I |
| THF (saturată, 1,5 mL)/ Hexan (4,0 mL) | I |
| THF (saturată, 1,5 mL)/ MTBE (4 mL) | IX |
| THF (saturată, 1,5 mL)/ apă (4 mL) | N/A |
| Notes: N/A: nedisponibil, mostrele au fost prea mici pentru a fi analizate prin XRPD | |
| 1. Concentrația de Compus 1 în cloroform este 83,7 mg/mL | |
| 2. Concentrația de Compus 1 în DCM este 55 mg/mL | |
| 3. Concentrația de Compus 1 în DCM/MeOH (9:1) este 80 mg/mL | |

Răcire până la stingere a soluției saturate

Soluții saturate au fost răcite până la stingere la aproximativ -20 °C încât să se inducă precipitare a formelor cu energie mai ridicată. Solvenții reprezentativi au fost aleși pe baza datelor de solubilitate măsurate la 25 °C și 50 °C. Solvenții studiați și forma cristalină a mostrei în fiecare solvent au fost arătați în Tabelul 4.

Răcirea până la stingere a soluțiilor saturate a condus la Forma XXIII (diclorometan).

Tabelul 9. Identificarea formei cristaline form se stinge răcirea

| Solvent | Formă |
|---|--------|
| MeCN (filtrat după răcire timp de 5 ore la -20 °C.) | I |
| Cloroform | N/A |
| Diclorometan (filtrat după răcire timp de 3 ore la -20 °C.) | XXIII |
| DCM/MeOH (9/1) | N/A |
| DMF | N/A |
| 1,4-Dioxan | N/A |
| 2-Metoxietanol | N/A |
| THF (filtrat după răcire timp de 3 ore la -20 °C.) | XIII-a |
| Formiat de etil | N/A |
| IPA/apă (4/1) | N/A |
| N/A: Soluție clară în eter sau cantitatea de precipitat a fost prea mică pentru a fi analizată prin XRPD. | |

Exemplul 7 Stabilitatea formelor cristaline

Cristalizarea soluției saturate prin cicluri repetate de încălzire și răcire

Soluții saturate au fost preparate la 30 °C sau 50 °C, și răcite într-o baie încet prin utilizarea unei băi cu circulație programată. Suspensia formată a fost apoi încălzită la 50 °C în 2 ore și apoi răcită la 5 °C în 2 ore. Acest procedeu a fost repetat 3 zile și solidul a fost filtrat pentru analiza mai departe. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 10.

În ciclurile de încălzire și răcire (Tabelul 10) au fost identificate două noi forme incluzând Forma XXIV (DMF) și Forma XXV (DMSO).

Tabelul 10: Cristalizarea soluției saturate prin cicluri de încălzire și răcire

| Solvent | Formă în stare solidă |
|--|-----------------------|
| MeCN | I |
| DMF | XXIV |
| 1,4-Dioxan | XIII |
| Solvent | Formă în stare solidă |
| 2-Metoxietanol | I |
| THF | I |
| Acetonă | VIII |
| DMSO (soluție aproape saturată a fost agitată pentru a da suspensie) | XXV |
| Formiat de etil | I |
| IPA/APĂ (4/1) | I |

Mostre amestecate de polimorfe ale Compusului 1 în IPA, EtOH și acetonitril

Pentru a evalua transformarea formelor solide ale Compusului 1, experimente de suspensie competitive au fost efectuate după cum urmează. La soluția saturată de Forma I în solvent cum a fost listat în Tabelul 11 a fost adăugată Forma I (5 mg), apoi 5 mg din fiecare dintre Forma II până la Forma XXVI.

Suspensia a fost agitată peste noapte, filtrată și analizată prin XRPD. Rezultatele din Tabelul 11 au dezvăluit că Forma I pare să fi cea mai stabilă în IPA, etanol și acetonitril.

Tabelul 11. Mostre amestecate în diferiți solvenți (suspensii competitive)

| Solvent | Formă în stare solidă |
|-----------------------|-----------------------|
| Izo-propanol (1,7 mL) | Forma I |
| Etanol (1,7 mL) | Forma I |
| Acetonitril (1,7 mL) | Forma I |

Mostre amestecate de polimorfe de Compus 1 în diclorometan/metanol (9/1)

Un experiment de suspensie competitivă a fost efectuat în diclorometan/meta-nol (9/1) în conformitate cu procedura din Tabelul 12. Amestecul de forme (Forma I până la Forma XXVI) a fost convertit la Forma II după 15 min așa cum se arată prin XRPD la diferite momente de timp incluzând 15 minute, 1 h, 18 h și 3 zile, ceea ce a indicat că Forma II a fost obținută consistent. Forma II este forma polimorfică stabilă în sistemul de solvenți.

Tabelul 12. Experiment de suspensie competitivă

| OP# | Operația | Rezultat |
|-----|---|----------|
| 1 | Soluția turbure din 97 mg de Forma I în DCM/MeOH (9:1, 0,6 mL) a fost adăugată la amestecul din 5 mg din fiecare dintre polimorfele Compusului 1 (Forma I până la Forma XXVI) | |
| 2 | Agitată timp de 15 min, XRPD (Forma II) | Forma II |
| 3 | Agitată timp de 60 min, XRPD (Forma II) | Forma II |
| 4 | Agitată timp de 18 h, XRPD (Forma II) | Forma II |
| 5 | Agitată timp de 3 zile, XRPD (Forma II) | Forma II |

Conversia Formei II la Forma I în diferiți solvenți

Forma II a fost convertită la Forma I în acetonitril, etanol și IPA respectiv cum s-a descris în Tabelul 13.

Tabelul 13. Conversia Formei II la Forma I în diferiți solvenți

| OP# | Forma II | Solvent (mL) | Rezultat |
|-----|----------|--------------|----------|
| 1 | 18 mg | MeCN (0,7) | Forma I |
| 2 | 18 mg | IPA (0,7) | Forma I |
| 3 | 18 mg | EtOH (0,7) | Forma I |

Exemplul 8 Prepararea și Caracterizarea Formei II

Aproximativ 3 mL de soluție saturată de Forma I în DCM au fost evaporati sub aer fără agitare la 50 ± 1 °C pentru a da un solid, care a fost caracterizat prin XRPD, DSC și TGA ca fiind Forma II.

Tabelul 14. Date maxime XRPD pentru Forma II

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|-----|
| 6,8 | 3218 | 100 |
| 8,0 | 46 | 1,4 |

| | | |
|------|-----|------|
| 9,5 | 412 | 12,8 |
| 12,8 | 134 | 4,2 |
| 13,3 | 118 | 3,7 |
| 16,3 | 102 | 3,2 |
| 17,5 | 53 | 1,6 |
| 19,0 | 134 | 4,2 |
| 19,4 | 63 | 2 |
| 20,5 | 115 | 3,6 |
| 22,6 | 382 | 11,9 |
| 25,8 | 505 | 15,7 |
| 26,2 | 679 | 21,1 |
| 27,4 | 247 | 7,7 |
| 29,4 | 63 | 2 |

Forma II prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276°C. FIG. 5 prezintă o termogramă DSC a Formei II. FIG. 6 prezintă o termogramă TGA a Formei II.

Exemplul 9 Preparare și Caracterizare a Formei II-a

- 5 Aproximativ 3 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I în DCM au fost evaporată sub aer fără agitare la 25 ± 1 °C pentru a da un solid, care a fost caracterizat prin XRPD, DSC și TGA ca fiind Forma II-a.

Tabelul 15. Date maxime XRPD pentru Forma II-a

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 4,6 | 43 | 2,5 |
| 6,9 | 1742 | 100 |
| 9,4 | 751 | 43,1 |
| 10,1 | 53 | 3 |
| 12,9 | 197 | 11,3 |
| 13,3 | 246 | 14,1 |
| 14,5 | 115 | 6,6 |
| 15,1 | 131 | 7,5 |
| 16,3 | 391 | 22,4 |
| 17,5 | 265 | 15,2 |
| 19,0 | 221 | 12,7 |
| 19,9 | 449 | 25,8 |
| 22,0 | 196 | 11,3 |
| 22,5 | 577 | 33,1 |
| 24,3 | 116 | 6,7 |
| 26,1 | 977 | 56,1 |
| 27,4 | 260 | 14,9 |
| 30,6 | 106 | 6,1 |
| 36,6 | 75 | 4,3 |

- 10 Forma II-a prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 275 °C. FIG. 8 prezintă o termogramă DSC a Formei IIa. FIG. 9 prezintă o termogramă TGA a Formei IIa.

Exemplul 10

Preparare și Caracterizare a Formei III

- 15 La aproximativ 5 mL de soluții tulburi de Compus 1, Forma I, preparate în 1,4-dioxan au fost adăugate aproximativ 20 mg de Compus 1, Forma I urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 2 zile, după care supernatantul a fost îndepărtat prin centrifugare. Solidul a fost analizat prin XRPD ca fiind Forma III.

Tabelul 16. Date maxime XRPD pentru Forma III

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,5 | 532 | 50,1 |
| 6,7 | 151 | 14,2 |
| 7,4 | 37 | 3,5 |
| 8,5 | 203 | 19,1 |
| 9,3 | 56 | 5,3 |
| 9,9 | 113 | 10,7 |
| 10,7 | 109 | 10,3 |
| 11,3 | 38 | 3,6 |
| 13,9 | 627 | 59,1 |
| 15,0 | 388 | 36,6 |
| 15,3 | 493 | 46,5 |
| 16,0 | 170 | 16 |
| 16,8 | 366 | 34,5 |
| 18,6 | 1061 | 100 |
| 19,3 | 209 | 19,7 |
| 20,5 | 104 | 9,8 |
| 21,5 | 478 | 45,1 |
| 22,1 | 98 | 9,2 |
| 22,9 | 253 | 23,8 |
| 23,4 | 193 | 18,2 |
| 24,2 | 392 | 36,9 |
| 25,2 | 58 | 5,5 |
| 25,9 | 257 | 24,2 |
| 26,5 | 107 | 10,1 |
| 27,6 | 71 | 6,7 |
| 28,2 | 115 | 10,8 |
| 29,3 | 136 | 12,8 |
| 30,2 | 96 | 9 |
| 30,9 | 60 | 5,7 |
| 31,2 | 62 | 5,8 |
| 32,5 | 60 | 5,7 |
| 33,1 | 73 | 6,9 |
| 34,4 | 54 | 5,1 |
| 36,1 | 60 | 5,7 |
| 41,0 | 70 | 6,6 |
| 42,7 | 42 | 4 |
| 43,2 | 36 | 3,4 |

Forma III prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 101 °C, aproximativ 204 °C, și aproximativ 276 °C. FIG. 11 prezintă o termogramă DSC a Formei III. FIG. 12 prezintă o termogramă TGA a Formei III.

Exemplul 11

Preparare și Caracterizare a Formei IV

La aproximativ 5 mL de soluție saturată sau tulbură de Compus 1, Forma I, preparate în 1,4dioxan au fost adăugate aproximativ 20 mg de Compus 1, Forma I urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 6 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma IV.

Tabelul 17. Date maxime XRPD pentru Forma IV

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 5,8 | 83 | 2,2 |
| 10,1 | 1486 | 39,4 |
| 11,5 | 374 | 9,9 |
| 13,0 | 1078 | 28,6 |

| | | |
|------|------|------|
| 14,0 | 2326 | 61,6 |
| 14,8 | 426 | 11,3 |
| 15,6 | 1027 | 27,2 |
| 17,3 | 928 | 24,6 |
| 18,4 | 2315 | 61,3 |
| 20,2 | 567 | 15 |
| 21,0 | 162 | 4,3 |
| 21,4 | 523 | 13,9 |
| 22,2 | 3642 | 96,5 |
| 22,7 | 1261 | 33,4 |
| 23,5 | 225 | 6 |
| 24,3 | 3775 | 100 |
| 26,4 | 2703 | 71,6 |
| 26,8 | 1150 | 30,5 |
| 28,0 | 515 | 13,6 |
| 29,3 | 140 | 3,7 |
| 30,0 | 322 | 8,5 |
| 30,5 | 471 | 12,5 |
| 32,1 | 233 | 6,2 |
| 32,7 | 326 | 8,6 |
| 34,0 | 726 | 19,2 |
| 34,6 | 218 | 5,8 |
| 36,1 | 305 | 8,1 |
| 37,9 | 506 | 13,4 |
| 39,6 | 323 | 8,6 |
| 40,6 | 106 | 2,8 |
| 41,4 | 81 | 2,1 |
| 43,6 | 183 | 4,8 |
| 44,1 | 126 | 3,3 |

Forma IV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 109 °C, aproximativ 203 °C, și aproximativ 278 °C. FIG. 14 prezintă o termogramă DSC a Formei IV. FIG. 15 prezintă o termogramă TGA a Formei IV.

5

Exemplul 12**Preparare și Caracterizare a Formei V**

O soluție saturată de Compus 1, Forma I, a fost plasată în hotă pentru mai mult de 30 zile pentru a da solid cristalin, care a fost filtrat și analizat prin XRPD ca fiind Forma V.

Tabelul 18. Date maxime XRPD pentru Forma V

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 6,7 | 833 | 1,3 |
| 7,4 | 64827 | 100 |
| 9,5 | 70 | 0,1 |
| 10,9 | 518 | 0,8 |
| 11,5 | 823 | 1,3 |
| 12,4 | 104 | 0,2 |
| 13,8 | 761 | 1,2 |
| 14,8 | 17728 | 27,3 |
| 15,3 | 750 | 1,2 |
| 16,1 | 243 | 0,4 |
| 17,0 | 268 | 0,4 |
| 17,4 | 850 | 1,3 |
| 18,2 | 140 | 0,2 |
| 19,2 | 226 | 0,3 |
| 20,2 | 219 | 0,3 |

| | | |
|------|-------|------|
| 20,5 | 840 | 1,3 |
| 21,3 | 2445 | 3,8 |
| 22,0 | 1989 | 3,1 |
| 22,3 | 11335 | 17,5 |
| 23,2 | 478 | 0,7 |
| 23,9 | 313 | 0,5 |
| 24,2 | 148 | 0,2 |
| 25,9 | 331 | 0,5 |
| 26,3 | 217 | 0,3 |
| 26,7 | 649 | 1 |
| 27,2 | 195 | 0,3 |
| 28,1 | 331 | 0,5 |
| 29,2 | 690 | 1,1 |
| 30,0 | 88 | 0,1 |
| 30,4 | 94 | 0,1 |
| 31,6 | 137 | 0,2 |
| 33,1 | 219 | 0,3 |
| 34,4 | 87 | 0,1 |
| 35,2 | 91 | 0,1 |
| 36,8 | 184 | 0,3 |
| 37,6 | 829 | 1,3 |
| 42,9 | 219 | 0,3 |

Forma V prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 91 °C, aproximativ 203 °C, și aproximativ 276 °C. FIG. 17 prezintă o termogramă DSC a Formei V.

Exemplul 13 Preparare și Caracterizare a Formei VI

- 5 La aproximativ 5 mL soluție saturată sau tulbure de Compus 1, Forma I, preparat în metanol au fost adăugate aproximativ 20 mg de Compus 1, Forma I, urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma VI.

Tabelul 19. Date maxime XRPD pentru Forma VI

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 7,8 | 102 | 10,3 |
| 9,1 | 757 | 76,6 |
| 9,5 | 388 | 39,3 |
| 10,2 | 230 | 23,3 |
| 11,4 | 279 | 28,2 |
| 12,1 | 278 | 28,1 |
| 12,6 | 106 | 10,7 |
| 13,4 | 188 | 19 |
| 14,4 | 464 | 47 |
| 15,9 | 234 | 23,7 |
| 17,6 | 514 | 52 |
| 18,6 | 458 | 46,4 |
| 19,2 | 324 | 32,8 |
| 19,9 | 443 | 44,8 |
| 20,4 | 77 | 7,8 |
| 21,0 | 75 | 7,6 |
| 22,3 | 716 | 72,5 |
| 22,7 | 265 | 26,8 |
| 23,4 | 66 | 6,7 |
| 24,1 | 83 | 8,4 |
| 25,4 | 536 | 54,3 |
| 26,2 | 988 | 100 |
| 27,5 | 207 | 21 |

| | | |
|------|-----|------|
| 29,1 | 136 | 13,8 |
| 31,1 | 67 | 6,8 |
| 36,6 | 64 | 6,5 |

Forma VI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 275 °C. FIG. 19 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma VI. FIG. 20 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma VI.

5

Exemplul 14**Preparare și Caracterizare a Formei VII**

La aproximativ 5 mL soluție saturată sau turbure de Compus 1, Forma I, preparată în metil izobutil cetona au fost adăugate aproximativ 20 mg de Compus 1, Forma I urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma VII.

10

Tabelul 20. Date maxime XRPD pentru Forma VII

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 8,2 | 116 | 15,1 |
| 9,8 | 768 | 100 |
| 12,3 | 96 | 12,5 |
| 15,4 | 519 | 67,6 |
| 16,0 | 84 | 10,9 |
| 16,2 | 132 | 17,2 |
| 17,4 | 93 | 12,1 |
| 17,9 | 223 | 29 |
| 18,8 | 375 | 48,8 |
| 19,6 | 554 | 72,1 |
| 20,1 | 357 | 46,5 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 21,1 | 266 | 34,6 |
| 22,3 | 191 | 24,9 |
| 22,8 | 127 | 16,5 |
| 23,1 | 130 | 16,9 |
| 23,7 | 112 | 14,6 |
| 24,3 | 236 | 30,7 |
| 25,5 | 139 | 18,1 |
| 26,7 | 74 | 9,6 |
| 27,6 | 48 | 6,3 |
| 29,3 | 62 | 8,1 |
| 29,7 | 67 | 8,7 |
| 30,5 | 40 | 5,2 |
| 32,1 | 37 | 4,8 |
| 35,9 | 32 | 4,2 |
| 38,6 | 58 | 7,6 |
| 42,1 | 56 | 7,3 |

Forma VII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 88 °C, aproximativ 201 °C, și aproximativ 276 °C. FIG. 22 prezintă o termogramă DSC a Formei VII. FIG. 23 prezintă o termogramă TGA a Formei VII.

15

Exemplul 15 Preparare și Caracterizare a Formei VIII

La aproximativ 5 mL de soluție turbure de Compus 1, Forma I, preparată în acetonă au fost adăugate aproximativ 20 mg de Compus 1, Forma I, urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma VIII.

Tabelul 21. Date maxime XRPD pentru Forma VIII

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 9,1 | 953 | 39,6 |
| 9,9 | 196 | 8,1 |
| 15,2 | 409 | 17 |

| | | |
|------|------|------|
| 16,7 | 650 | 27 |
| 18,2 | 2409 | 100 |
| 18,6 | 589 | 24,4 |
| 20,2 | 2079 | 86,3 |
| 21,4 | 196 | 8,1 |
| 22,5 | 768 | 31,9 |
| 23,8 | 64 | 2,7 |
| 24,6 | 701 | 29,1 |
| 25,4 | 83 | 3,4 |
| 26,8 | 376 | 15,6 |
| 27,5 | 123 | 5,1 |
| 29,8 | 376 | 15,6 |
| 30,6 | 64 | 2,7 |
| 31,4 | 239 | 9,9 |
| 32,0 | 61 | 2,5 |
| 34,8 | 87 | 3,6 |
| 35,9 | 162 | 6,7 |
| 40,0 | 50 | 2,1 |

Forma VIII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C și aproximativ 277 °C. FIG. 25 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma VIII. FIG. 26 prezintă o termogramă TGA a Compusului 1, Forma VIII.

5

Exemplul 16**Preparare și Caracterizare a Formei VIII-a**

La aproximativ 5 mL de soluție tulbure de Compus 1, Forma I preparată în metil etil cetonă au fost adăugate aproximativ 30 mg de Compus 1, Forma I urmate de agitare la 50 ± 1 °C pentru 2 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma VIII-a.

10

Tabelul 22. Date maxime XRPD pentru Forma VIII-a

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 7,7 | 104 | 1,7 |
| 8,9 | 1887 | 30,7 |
| 9,7 | 311 | 5,1 |
| 14,6 | 346 | 5,6 |
| 15,0 | 492 | 8 |
| 15,5 | 230 | 3,7 |
| 16,2 | 1484 | 24,1 |
| 18,0 | 6145 | 100 |
| 18,4 | 1644 | 26,8 |
| 19,3 | 291 | 4,7 |
| 19,9 | 6032 | 98,2 |
| 21,1 | 1654 | 26,9 |
| 22,0 | 2276 | 37 |
| 22,9 | 144 | 2,3 |
| 23,5 | 804 | 13,1 |
| 24,1 | 1923 | 31,3 |
| 24,3 | 1489 | 24,2 |
| 25,3 | 429 | 7 |
| 25,8 | 202 | 3,3 |
| 26,3 | 846 | 13,8 |
| 27,1 | 516 | 8,4 |
| 28,0 | 144 | 2,3 |
| 28,5 | 100 | 1,6 |
| 29,1 | 317 | 5,2 |
| 29,5 | 1196 | 19,5 |

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 30,2 | 84 | 1,4 |
| 30,9 | 570 | 9,3 |
| 31,3 | 541 | 8,8 |
| 31,6 | 271 | 4,4 |
| 32,1 | 90 | 1,5 |
| 32,6 | 439 | 7,1 |
| 34,1 | 187 | 3 |
| 35,5 | 643 | 10,5 |
| 36,1 | 172 | 2,8 |
| 36,9 | 143 | 2,3 |
| 38,0 | 187 | 3 |
| 39,4 | 276 | 4,5 |
| 40,4 | 82 | 1,3 |
| 41,0 | 116 | 1,9 |
| 42,1 | 181 | 2,9 |
| 42,7 | 92 | 1,5 |

Exemplul 17 Preparare și Caracterizare a Formei IX

La aproximativ 5 mL de soluție tulbure de Compus 1, Forma I preparată în MTBE au fost adăugate aproximativ 20 mg de Compus 1, Forma I, urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma IX.

5

Tabelul 23. Date maxime XRPD pentru Forma IX

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 8,5 | 424 | 31 |
| 9,2 | 982 | 71,8 |
| 12,1 | 521 | 38,1 |
| 13,9 | 304 | 22,2 |
| 14,6 | 813 | 59,5 |
| 15,6 | 692 | 50,6 |
| 16,8 | 361 | 26,4 |
| 18,6 | 893 | 65,3 |
| 19,3 | 413 | 30,2 |
| 22,4 | 1188 | 86,9 |
| 22,9 | 1367 | 100 |
| 24,6 | 528 | 38,6 |
| 26,1 | 107 | 7,8 |
| 29,4 | 259 | 18,9 |
| 30,1 | 98 | 7,2 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 31,4 | 339 | 24,8 |
| 32,8 | 62 | 4,5 |
| 35,7 | 67 | 4,9 |

Forma IX prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C, și aproximativ 276 °C. FIG. 29 prezintă o termogramă DSC a Formei IX. FIG. 30 prezintă o termogramă TGA a Formei IX. **Exemplul 18**

10

Preparare și Caracterizare a Formei X

La aproximativ 5 mL de soluție tulbure de Compus 1, Forma I, preparată în acetat de etil au fost adăugate aproximativ 20 mg de Compus 1, Forma I urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma X.

15

Tabelul 24. Date maxime XRPD pentru Forma X

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 4,9 | 113 | 9,6 |
| 10,1 | 971 | 82,7 |
| 11,3 | 167 | 14,2 |
| 12,3 | 95 | 8,1 |
| 13,7 | 63 | 5,4 |
| 14,6 | 696 | 59,3 |
| 15,4 | 603 | 51,4 |
| 15,7 | 1174 | 100 |
| 17,2 | 186 | 15,8 |
| 18,1 | 974 | 83 |
| 19,5 | 245 | 20,9 |
| 20,0 | 637 | 54,3 |
| 22,3 | 912 | 77,7 |
| 23,8 | 234 | 19,9 |
| 25,3 | 370 | 31,5 |
| 25,7 | 495 | 42,2 |
| 26,3 | 579 | 49,3 |
| 30,3 | 56 | 4,8 |
| 30,9 | 56 | 4,8 |
| 32,0 | 128 | 10,9 |
| 34,4 | 101 | 8,6 |
| 37,8 | 46 | 3,9 |

Forma X prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 202 °C și aproximativ 276 °C. FIG. 32 prezintă o termogramă DSC a Formei X. FIG. 33 prezintă o termogramă TGA a Formei X.

Exemplul 19**Preparare și Caracterizare a Formei XI**

La aproximativ 5 mL de soluție tulbure de Compus 1, Forma I, preparată în formiat de etil au fost adăugate aproximativ 20 mg de Compus 1, Forma I, urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 3 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XI.

Tabelul 25. Date maxime XRPD pentru Forma XI

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,9 | 381 | 42,9 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 4,3 | 231 | 26 |
| 7,5 | 548 | 61,6 |
| 8,6 | 70 | 7,9 |
| 11,8 | 70 | 7,9 |
| 13,0 | 889 | 100 |
| 13,7 | 167 | 18,8 |
| 15,0 | 156 | 17,5 |
| 16,5 | 104 | 11,7 |
| 17,3 | 377 | 42,4 |
| 19,1 | 207 | 23,3 |
| 19,9 | 340 | 38,2 |
| 21,4 | 557 | 62,7 |
| 22,2 | 117 | 13,2 |
| 22,8 | 442 | 49,7 |
| 23,7 | 86 | 9,7 |
| 24,6 | 68 | 7,6 |
| 25,2 | 646 | 72,7 |

| | | |
|------|-----|------|
| 26,2 | 418 | 47 |
| 26,9 | 255 | 28,7 |
| 27,7 | 178 | 20 |
| 29,4 | 131 | 14,7 |
| 30,3 | 115 | 12,9 |
| 31,0 | 83 | 9,3 |
| 31,5 | 66 | 7,4 |
| 33,3 | 125 | 14,1 |
| 33,9 | 67 | 7,5 |
| 35,7 | 78 | 8,8 |
| 37,4 | 54 | 6,1 |
| 40,3 | 59 | 6,6 |
| 42,6 | 56 | 6,3 |

Forma XI prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 141 °C și aproximativ 279 °C. FIG. 35 prezintă o termogramă DSC a Formei XI. FIG. 36 prezintă o termogramă TGA a Formei XI.

5 **Exemplul 20**

Preparare și Caracterizare a Formei XII

La aproximativ 5 mL de soluție turbidă de Compus 1, Forma I, preparată în 1,4-dioxan au fost adăugate aproximativ 30 mg de Compus 1, Forma I, urmate de agitare la 50 ± 1 °C pentru 2 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XII.

10 **Tabelul 26. Date maxime XRPD pentru Forma XII**

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,9 | 151 | 12,4 |
| 7,5 | 161 | 13,3 |
| 9,8 | 199 | 16,4 |
| 11,5 | 112 | 9,2 |
| 12,9 | 233 | 19,2 |
| 14,1 | 721 | 59,4 |
| 14,9 | 87 | 7,2 |
| 17,3 | 391 | 32,2 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 18,3 | 797 | 65,7 |
| 20,5 | 128 | 10,6 |
| 22,1 | 1213 | 100 |
| 22,7 | 719 | 59,3 |
| 23,6 | 140 | 11,5 |
| 24,3 | 408 | 33,6 |
| 26,3 | 844 | 69,6 |
| 26,9 | 178 | 14,7 |
| 28,3 | 69 | 5,7 |
| 30,5 | 138 | 11,4 |
| 32,6 | 71 | 5,9 |
| 34,1 | 154 | 12,7 |
| 36,3 | 89 | 7,3 |
| 37,8 | 119 | 9,8 |
| 39,5 | 70 | 5,8 |

Forma XII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 105 °C și aproximativ 276 °C. FIG. 38 prezintă o termogramă DSC a Formei XII. FIG. 39 prezintă o termogramă TGA a Formei XII. **Exemplul 21**

15 **Preparare și Caracterizare a Formei XIII**

La aproximativ 5 mL de soluție turbidă de Compus 1, Forma I, preparată în

THF au fost adăugate aproximativ 30 mg de Compus 1, Forma I, urmate de agitare la 50 ± 1 °C pentru 2 zile, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XIII.

Tabelul 27. Date maxime XRPD pentru Forma XIII

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 4,0 | 162 | 11,3 |
| 7,7 | 1438 | 100 |
| 10,9 | 166 | 11,5 |
| 11,6 | 175 | 12,2 |
| 14,2 | 302 | 21 |
| 15,2 | 629 | 43,7 |
| 15,7 | 1150 | 80 |
| 16,6 | 78 | 5,4 |
| 17,8 | 368 | 25,6 |
| 19,0 | 424 | 29,5 |
| 21,9 | 922 | 64,1 |
| 22,2 | 436 | 30,3 |
| 23,1 | 1034 | 71,9 |
| 25,6 | 595 | 41,4 |
| 26,1 | 1333 | 92,7 |
| 31,6 | 89 | 6,2 |
| 34,8 | 80 | 5,6 |
| 37,0 | 143 | 9,9 |

- 5 Forma XIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. FIG. 41 prezintă o termogramă DSC a Formei XIII. FIG. 42 prezintă o termogramă TGA a Formei XIII.

Exemplul 22

Preparare și Caracterizare a Formei XIII-a

- 10 Aproximativ 10 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, în THF, preparată la 35 °C, au fost stinși la aproximativ -20 °C, și ținuți la acea temperatură 3 ore pentru a da o suspensie subțire, care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XIII-a.

Tabelul 28. Date maxime XRPD pentru Forma XIII-a

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,6 | 132 | 4,8 |
| 6,9 | 1047 | 38,2 |
| 7,7 | 2739 | 100 |
| 8,3 | 289 | 10,6 |
| 9,5 | 156 | 5,7 |
| 10,4 | 760 | 27,7 |
| 10,9 | 208 | 7,6 |
| 11,4 | 169 | 6,2 |
| 12,1 | 259 | 9,5 |
| 14,4 | 241 | 8,8 |
| 15,2 | 864 | 31,5 |
| 17,3 | 223 | 8,1 |
| 18,6 | 425 | 15,5 |
| 19,7 | 565 | 20,6 |
| 20,1 | 177 | 6,5 |
| 20,6 | 113 | 4,1 |
| 21,5 | 687 | 25,1 |
| 22,3 | 297 | 10,8 |
| 22,6 | 562 | 20,5 |
| 23,0 | 459 | 16,8 |
| 25,5 | 541 | 19,8 |

| | | |
|------|-----|------|
| 26,2 | 942 | 34,4 |
| 27,5 | 233 | 8,5 |
| 28,3 | 160 | 5,8 |
| 31,2 | 88 | 3,2 |

Forma XIII-a prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 75 °C și aproximativ 276 °C. FIG. 44 prezintă o termogramă DSC a Formei XIIIa.

Exemplul 23 Preparare și Caracterizare a Formei XIV

5 Aproximativ 2,0 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, în DMF au fost evaporati sub aer fără agitare la 25 ± 1 °C și solidul rezultat a fost analizat prin XRPD ca fiind Forma XV.

Tabelul 29. Date maxime XRPD pentru Forma XIV

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 7,0 | 722 | 84,5 |
| 8,6 | 175 | 20,5 |
| 9,2 | 179 | 21 |
| 9,6 | 249 | 29,2 |
| 10,3 | 241 | 28,2 |
| 11,5 | 218 | 25,5 |
| 12,2 | 173 | 20,3 |
| 12,8 | 79 | 9,3 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 13,5 | 62 | 7,3 |
| 14,1 | 854 | 100 |
| 14,5 | 289 | 33,8 |
| 16,1 | 488 | 57,1 |
| 16,8 | 55 | 6,4 |
| 17,6 | 246 | 28,8 |
| 18,3 | 240 | 28,1 |
| 18,7 | 198 | 23,2 |
| 19,3 | 283 | 33,1 |
| 20,0 | 805 | 94,3 |
| 20,9 | 136 | 15,9 |
| 22,0 | 661 | 77,4 |
| 22,3 | 407 | 47,7 |
| 22,9 | 339 | 39,7 |
| 23,6 | 123 | 14,4 |
| 24,0 | 70 | 8,2 |
| 25,8 | 774 | 90,6 |
| 26,2 | 365 | 42,7 |
| 27,5 | 97 | 11,4 |
| 29,0 | 106 | 12,4 |
| 30,2 | 66 | 7,7 |
| 33,2 | 45 | 5,3 |
| 34,7 | 90 | 10,5 |
| 36,7 | 47 | 5,5 |

10 Forma XIV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 78 °C, aproximativ 118 °C, și aproximativ 277 °C. FIG. 46 prezintă o termogramă DSC a Formei XIV. FIG. 47 prezintă o termogramă TGA a Formei XIV.

Exemplul 24 Preparare și Caracterizare a Formei XV

15 Aproximativ 2,0 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, în DMSO au fost evaporati sub aer fără agitare la 25 ± 1 °C și solidul rezultat a fost analizat prin XRPD ca fiind Forma XV.

Tabelul 30. Date maxime XRPD pentru Forma XV

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,9 | 120 | 8,1 |
| 8,9 | 172 | 11,6 |
| 9,2 | 419 | 28,2 |
| 14,3 | 59 | 4 |
| 15,2 | 59 | 4 |
| 15,6 | 279 | 18,8 |
| 16,6 | 183 | 12,3 |
| 18,5 | 1485 | 100 |
| 19,8 | 74 | 5 |
| 20,3 | 294 | 19,8 |
| 21,1 | 122 | 8,2 |
| 21,4 | 470 | 31,6 |
| 21,8 | 289 | 19,5 |
| 22,4 | 1467 | 98,8 |
| 23,2 | 86 | 5,8 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 23,8 | 133 | 9 |
| 24,5 | 221 | 14,9 |
| 24,9 | 220 | 14,8 |
| 25,5 | 129 | 8,7 |
| 25,8 | 218 | 14,7 |
| 27,2 | 136 | 9,2 |
| 28,0 | 97 | 6,5 |
| 29,4 | 129 | 8,7 |
| 30,0 | 320 | 21,5 |
| 31,1 | 339 | 22,8 |
| 31,9 | 267 | 18 |
| 32,4 | 208 | 14 |
| 33,2 | 342 | 23 |
| 33,7 | 135 | 9,1 |
| 35,1 | 93 | 6,3 |
| 36,0 | 55 | 3,7 |
| 36,7 | 109 | 7,3 |
| 37,2 | 70 | 4,7 |
| 38,7 | 83 | 5,6 |
| 40,0 | 56 | 3,8 |
| 42,8 | 160 | 10,8 |
| 43,1 | 126 | 8,5 |

Forma XV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 119 °C și aproximativ 276 °C. FIG. 49 prezintă o termogramă DSC a Formei XV. FIG. 50 prezintă o termogramă TGA a Formei XV.

Exemplul 25 Preparare și Caracterizare a Formei XVI

Aproximativ 4,0 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, în THF au fost evaporată sub aer fără agitare la 50 ± 1 °C și solidul rezultat a fost analizat prin XRPD ca fiind Forma XVI.

Tabelul 31. Date maxime XRPD pentru Forma XVI

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 6,8 | 907 | 68,7 |
| 9,4 | 327 | 24,8 |
| 10,1 | 170 | 12,9 |
| 10,7 | 440 | 33,3 |
| 11,4 | 169 | 12,8 |

| | | |
|---------|----------|------|
| 12,1 | 143 | 10,8 |
| 12,8 | 66 | 5 |
| 13,3 | 62 | 4,7 |
| 14,0 | 758 | 57,4 |
| 14,9 | 1320 | 100 |
| 16,0 | 364 | 27,6 |
| 17,5 | 277 | 21 |
| 18,2 | 150 | 11,4 |
| 18,5 | 209 | 15,8 |
| 19,2 | 222 | 16,8 |
| 19,9 | 951 | 72 |
| 20,9 | 218 | 16,5 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 22,2 | 691 | 52,3 |
| 22,7 | 168 | 12,7 |
| 23,5 | 335 | 25,4 |
| 24,5 | 276 | 20,9 |
| 25,4 | 338 | 25,6 |
| 25,7 | 573 | 43,4 |
| 26,1 | 529 | 40,1 |
| 27,3 | 241 | 18,3 |
| 29,0 | 72 | 5,5 |
| 30,2 | 603 | 45,7 |
| 32,5 | 49 | 3,7 |
| 36,6 | 168 | 12,7 |

Forma XVI prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. FIG. 52 prezintă o termogramă DSC a Formei XVI. FIG. 53 prezintă o termogramă TGA a Formei XVI.

5

Exemplul 26**Preparare și Caracterizare a Formei XVII**

Aproximativ 2,0 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, în DMSO au fost evaporati sub aer fără agitare la 50 ± 1 °C și solidul rezultat a fost analizat prin XRPD ca fiind Forma XVII.

Tabelul 32. Date maxime XRPD pentru Forma XVII

| | | |
|---------|----------|------|
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 3,8 | 135 | 0,6 |
| 7,9 | 96 | 0,4 |
| 8,8 | 52 | 0,2 |
| 10,1 | 57 | 0,3 |
| 14,1 | 86 | 0,4 |
| 15,7 | 3210 | 14,8 |
| 15,9 | 179 | 0,8 |
| 16,2 | 178 | 0,8 |
| 16,5 | 240 | 1,1 |
| 18,1 | 2253 | 10,4 |
| 18,4 | 21691 | 100 |
| 18,8 | 292 | 1,3 |
| 20,1 | 304 | 1,4 |
| 21,0 | 52 | 0,2 |
| 21,7 | 817 | 3,8 |
| 22,3 | 117 | 0,5 |
| 24,0 | 153 | 0,7 |
| 24,5 | 736 | 3,4 |
| 24,8 | 56 | 0,3 |

| | | |
|---------|----------|------|
| 25,6 | 147 | 0,7 |
| 28,4 | 107 | 0,5 |
| 29,3 | 339 | 1,6 |
| 29,9 | 148 | 0,7 |
| 30,1 | 95 | 0,4 |
| 31,7 | 81 | 0,4 |
| 32,2 | 3360 | 15,5 |
| 32,5 | 259 | 1,2 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 33,0 | 61 | 0,3 |
| 33,5 | 75 | 0,3 |
| 34,9 | 270 | 1,2 |
| 35,8 | 88 | 0,4 |
| 36,4 | 59 | 0,3 |
| 37,0 | 174 | 0,8 |
| 38,7 | 286 | 1,3 |
| 39,7 | 276 | 1,3 |
| 40,7 | 185 | 0,9 |
| 41,9 | 242 | 1,1 |
| 43,2 | 46 | 0,2 |

Forma XVII prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 119 °C și aproximativ 276 °C. FIG. 55 prezintă o termogramă DSC a Formei XVII. FIG. 56 prezintă o termogramă TGA a Formei XVII.

5

Exemplul 27 Preparare și Caracterizare a Formei XVIII

La aproximativ 1 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, preparată în cloroform au fost adăugați 3,0 mL hexan pentru a da o suspensie, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XVIII.

Tabelul 33. Date maxime XRPD pentru Forma XVIII

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 6,8 | 958 | 17,2 |
| 9,4 | 5580 | 100 |
| 10,3 | 985 | 17,7 |
| 11,9 | 1397 | 25 |
| 12,6 | 792 | 14,2 |
| 13,4 | 798 | 14,3 |
| 13,9 | 389 | 7 |
| 14,6 | 3188 | 57,1 |
| 16,2 | 1820 | 32,6 |
| 17,5 | 1759 | 31,5 |
| 18,3 | 939 | 16,8 |
| 18,8 | 3352 | 60,1 |
| 19,7 | 288 | 5,2 |
| 20,8 | 744 | 13,3 |
| 21,4 | 545 | 9,8 |
| 22,3 | 2328 | 41,7 |
| 22,7 | 3594 | 64,4 |
| 23,6 | 360 | 6,5 |
| 24,0 | 557 | 10 |
| 24,6 | 73 | 1,3 |
| 25,4 | 1582 | 28,4 |
| 26,0 | 506 | 9,1 |
| 26,6 | 1676 | 30 |
| 27,0 | 101 | 1,8 |

| | | |
|---------|----------|------|
| 27,9 | 219 | 3,9 |
| 28,5 | 303 | 5,4 |
| 29,4 | 671 | 12 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 29,9 | 447 | 8 |
| 30,8 | 626 | 11,2 |
| 31,5 | 136 | 2,4 |
| 33,4 | 157 | 2,8 |
| 33,7 | 232 | 4,2 |
| 34,4 | 116 | 2,1 |
| 34,8 | 77 | 1,4 |
| 36,1 | 594 | 10,6 |
| 36,8 | 108 | 1,9 |
| 38,0 | 154 | 2,8 |
| 38,2 | 269 | 4,8 |
| 40,4 | 141 | 2,5 |
| 40,9 | 81 | 1,5 |
| 41,4 | 91 | 1,6 |
| 42,0 | 77 | 1,4 |
| 42,6 | 91 | 1,6 |
| 43,0 | 98 | 1,8 |
| 44,0 | 126 | 2,3 |

Forma XVIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. FIG. 58 prezintă o termogramă DSC a Formei XVIII. FIG. 59 prezintă o termogramă TGA a Formei XVIII.

5

Exemplul 28**Preparare și Caracterizare a Formei XIX**

La aproximativ 0,5 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, preparată în DCM au fost adăugați 5,0 mL metanol pentru a da o suspensie, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XIX.

10

Tabelul 34. Date maxime XRPD pentru Forma XIX

| | | |
|---------|----------|------|
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 3,9 | 188 | 4,2 |
| 4,7 | 44 | 1 |
| 6,7 | 986 | 22,1 |
| 8,5 | 83 | 1,9 |
| 9,4 | 459 | 10,3 |
| 10,0 | 1260 | 28,3 |
| 11,3 | 189 | 4,2 |
| 12,0 | 151 | 3,4 |
| 12,6 | 106 | 2,4 |
| 13,6 | 593 | 13,3 |
| 14,3 | 257 | 5,8 |
| 14,9 | 232 | 5,2 |
| 15,7 | 106 | 2,4 |
| 16,7 | 205 | 4,6 |
| 17,4 | 971 | 21,8 |
| 18,0 | 4459 | 100 |
| 19,4 | 186 | 4,2 |
| 20,2 | 1645 | 36,9 |
| 20,5 | 420 | 9,4 |
| 21,4 | 1036 | 23,2 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |

| | | |
|------|-----|------|
| 22,1 | 980 | 22 |
| 22,8 | 252 | 5,7 |
| 23,4 | 161 | 3,6 |
| 24,0 | 186 | 4,2 |
| 24,8 | 397 | 8,9 |
| 25,0 | 682 | 15,3 |
| 26,0 | 263 | 5,9 |
| 26,9 | 357 | 8 |
| 27,3 | 105 | 2,4 |
| 28,1 | 77 | 1,7 |
| 28,6 | 216 | 4,8 |
| 30,2 | 207 | 4,6 |
| 31,3 | 188 | 4,2 |
| 31,7 | 362 | 8,1 |
| 33,8 | 108 | 2,4 |
| 34,6 | 53 | 1,2 |
| 35,7 | 56 | 1,3 |
| 37,3 | 91 | 2 |
| 39,0 | 112 | 2,5 |
| 40,1 | 67 | 1,5 |
| 41,8 | 63 | 1,4 |
| 42,2 | 57 | 1,3 |

Forma XIX prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. FIG. 61 prezintă o termogramă DSC a Formei XIX. FIG. 62 prezintă o termogramă TGA a Formei XIX.

5

Exemplul 29**Preparare și Caracterizare a Formei XX**

La 4,0 mL de MTBE au fost adăugați 0,8 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, preparat în diclorometan pentru a da o suspensie, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XX.

Tabelul 35. Date maxime XRPD pentru Forma XX

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,6 | 121 | 1,4 |
| 9,2 | 8874 | 100 |
| 12,1 | 349 | 3,9 |
| 13,9 | 395 | 4,5 |
| 14,7 | 3145 | 35,4 |
| 15,6 | 1104 | 12,4 |
| 16,9 | 507 | 5,7 |
| 18,6 | 2044 | 23 |
| 19,4 | 187 | 2,1 |
| 21,1 | 84 | 0,9 |
| 22,3 | 1340 | 15,1 |
| 22,5 | 2189 | 24,7 |
| 23,0 | 5723 | 64,5 |
| 24,7 | 1414 | 15,9 |
| 25,5 | 232 | 2,6 |
| 26,1 | 140 | 1,6 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 28,3 | 66 | 0,7 |
| 29,5 | 1207 | 13,6 |
| 30,1 | 146 | 1,6 |
| 31,4 | 456 | 5,1 |
| 32,0 | 219 | 2,5 |

| | | |
|------|-----|-----|
| 32,8 | 326 | 3,7 |
| 34,8 | 56 | 0,6 |
| 36,0 | 185 | 2,1 |
| 37,1 | 121 | 1,4 |
| 38,2 | 113 | 1,3 |
| 38,8 | 63 | 0,7 |
| 41,9 | 265 | 3 |

Forma XX prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 108 °C, aproximativ 202 °C, și aproximativ 277 °C. FIG. 64 prezintă o termogramă DSC a Formei XX. FIG. 65 prezintă o termogramă TGA a Formei XX.

5

Exemplul 30**Preparare și Caracterizare a Formei XXI**

La 4,0 mL de toluen au fost adăugați 0,8 mL soluție saturată de Compus 1, Forma I, preparat în diclorometan pentru a da o suspensie, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca XXI.

10 **Tabelul 36. Date maxime XRPD pentru Forma XXI**

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,9 | 150 | 5,9 |
| 6,5 | 158 | 6,3 |
| 6,9 | 116 | 4,6 |
| 9,2 | 81 | 3,2 |
| 10,3 | 2523 | 100 |
| 11,3 | 130 | 5,2 |
| 12,2 | 187 | 7,4 |
| 13,2 | 319 | 12,6 |
| 14,2 | 1367 | 54,2 |
| 17,5 | 439 | 17,4 |
| 19,4 | 379 | 15 |
| 20,7 | 1031 | 40,9 |
| 21,5 | 112 | 4,4 |
| 22,6 | 1331 | 52,8 |
| 24,2 | 2072 | 82,1 |
| 26,5 | 149 | 5,9 |
| 27,1 | 458 | 18,2 |
| 28,5 | 147 | 5,8 |
| 33,3 | 57 | 2,3 |
| 35,8 | 77 | 3,1 |
| 36,8 | 125 | 5 |
| 42,9 | 102 | 4 |

Forma XXI prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 201 °C, și aproximativ 277 °C. FIG. 67 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XXI.

15

Exemplul 31 Preparare și Caracterizare a Formei XXII

La 4,0 mL de metanol au fost adăugați 0,8 mL soluție saturată de Compus 1,

Forma I, preparat în amestec de diclorometan și metanol (9:1) pentru a da o suspensie, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XXII.

Tabelul 37. Date maxime XRPD pentru Forma XXII

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 3,5 | 118 | 6,1 |
| 4,7 | 70 | 3,6 |
| 6,8 | 1950 | 100 |
| 7,9 | 59 | 3 |
| 9,4 | 861 | 44,2 |
| 10,1 | 553 | 28,4 |

| | | |
|------|------|------|
| 11,4 | 533 | 27,3 |
| 12,1 | 407 | 20,9 |
| 12,6 | 152 | 7,8 |
| 13,3 | 230 | 11,8 |
| 14,3 | 571 | 29,3 |
| 15,8 | 301 | 15,4 |
| 17,5 | 620 | 31,8 |
| 18,0 | 229 | 11,7 |
| 18,5 | 620 | 31,8 |
| 19,2 | 399 | 20,5 |
| 19,8 | 521 | 26,7 |
| 20,3 | 154 | 7,9 |
| 20,9 | 97 | 5 |
| 22,2 | 874 | 44,8 |
| 22,6 | 291 | 14,9 |
| 23,5 | 71 | 3,6 |
| 24,0 | 93 | 4,8 |
| 25,3 | 599 | 30,7 |
| 26,1 | 1022 | 52,4 |
| 27,4 | 214 | 11 |
| 29,0 | 159 | 8,2 |
| 30,9 | 79 | 4,1 |
| 31,6 | 51 | 2,6 |
| 34,5 | 47 | 2,4 |
| 36,4 | 64 | 3,3 |
| 39,5 | 46 | 2,4 |
| 40,0 | 50 | 2,6 |

Forma XXII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 276 °C. FIG. 69 prezintă o termogramă DSC a Compusului 1, Forma XXII.

Exemplul 32

5

Preparare și Caracterizare a Formei XXIII

Aproximativ 2 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, în DCM au fost stinși la aproximativ -20 °C, și ținuți la aceea temperatură timp de 3 ore pentru a da o suspensie, după care a fost filtrată și analizată prin XRPD ca fiind Forma XXIII.

Tabelul 38. Date maxime XRPD pentru Forma XXIII

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 6,7 | 251 | 2,9 |
| 8,7 | 59 | 0,7 |
| 12,0 | 6208 | 72,1 |
| 12,7 | 7944 | 92,2 |
| 13,2 | 817 | 9,5 |
| 14,3 | 714 | 8,3 |
| 16,4 | 360 | 4,2 |
| 17,3 | 214 | 2,5 |
| 18,9 | 1521 | 17,7 |
| 19,6 | 923 | 10,7 |
| 21,0 | 3317 | 38,5 |
| 22,7 | 520 | 6 |
| 24,9 | 2536 | 29,4 |
| 25,6 | 8613 | 100 |
| 26,5 | 311 | 3,6 |
| 28,7 | 293 | 3,4 |
| 29,6 | 78 | 0,9 |

| | | |
|------|-----|-----|
| 30,7 | 193 | 2,2 |
| 31,1 | 187 | 2,2 |
| 34,5 | 72 | 0,8 |
| 35,4 | 90 | 1 |
| 36,4 | 150 | 1,7 |
| 37,6 | 145 | 1,7 |
| 39,9 | 84 | 1 |
| 42,8 | 104 | 1,2 |
| 43,7 | 217 | 2,5 |

Forma XXIII prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C. FIG. 71 prezintă o termogramă DSC a Formei XXIII. FIG. 72 prezintă o termogramă TGA a Formei XXIII.

5

Exemplul 33**Preparare și Caracterizare a Formei XXIV**

Aproximativ 3 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, în DMF au fost preparați la 30 °C până la 50 °C și răciți la 25 °C într-o baie încet prin utilizarea unei băi cu circulație programată. Soluția formată a fost încălzită la 50 °C în 2 ore și apoi răcită la 5 °C în 2 ore. Acest procedeu a fost repetat timp de 76 ore și solidul a fost izolat prin filtrare și analizat prin XRPD ca fiind Forma XXIV.

10

Tabelul 39. Date maxime XRPD pentru Forma XXIV

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 8,6 | 1794 | 38,4 |
| 9,7 | 659 | 14,1 |
| 11,5 | 97 | 2,1 |
| 13,8 | 325 | 7 |
| 15,6 | 4674 | 100 |
| 16,1 | 102 | 2,2 |
| 16,5 | 95 | 2 |
| 17,4 | 566 | 12,1 |
| 18,1 | 1472 | 31,5 |
| 18,6 | 95 | 2 |
| 19,4 | 1000 | 21,4 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 20,4 | 2789 | 59,7 |
| 21,1 | 545 | 11,7 |
| 22,2 | 1511 | 32,3 |
| 22,9 | 3619 | 77,4 |
| 23,6 | 524 | 11,2 |
| 24,2 | 1442 | 30,9 |
| 24,9 | 488 | 10,4 |
| 25,5 | 1577 | 33,7 |
| 26,0 | 1382 | 29,6 |
| 27,5 | 916 | 19,6 |
| 27,9 | 1312 | 28,1 |
| 28,7 | 874 | 18,7 |
| 29,1 | 179 | 3,8 |
| 29,8 | 658 | 14,1 |
| 30,7 | 359 | 7,7 |
| 31,0 | 402 | 8,6 |
| 32,8 | 153 | 3,3 |
| 33,5 | 435 | 9,3 |
| 34,3 | 464 | 9,9 |
| 35,3 | 490 | 10,5 |
| 36,0 | 361 | 7,7 |

| | | |
|------|-----|-----|
| 36,4 | 237 | 5,1 |
| 38,1 | 82 | 1,8 |
| 38,9 | 189 | 4 |
| 39,3 | 218 | 4,7 |
| 40,3 | 141 | 3 |
| 40,6 | 230 | 4,9 |
| 41,4 | 225 | 4,8 |
| 43,1 | 248 | 5,3 |
| 43,9 | 210 | 4,5 |
| 44,2 | 131 | 2,8 |

Forma XXIV prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 277 °C. FIG. 74 prezintă o termogramă DSC a Formei XXIV. FIG. 75 prezintă o termogramă TGA a Formei XXIV.

5

Exemplul 34**Preparare și Caracterizare a Formei XXV**

Aproximativ 2 mL de soluție saturată de Compus 1, Forma I, în DMSO au fost preparați la 30 °C până la 50 °C și răciți la 25 °C într-o baie încet prin utilizarea unei băi cu circulație programată. Soluția formată a fost încălzită la 50 °C în 2 ore și apoi răcită la 5 °C în 2 ore. Acest procedeu a fost repetat timp

10

de 76 ore și solidul a fost izolat prin filtrare și analizat prin XRPD ca fiind Forma XXV.

Tabelul 40. Date maxime XRPD pentru Forma XXV

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 16,6 | 190 | 22,7 |
| 18,4 | 837 | 100 |
| 20,4 | 374 | 44,7 |
| 21,7 | 181 | 21,6 |
| 22,4 | 572 | 68,3 |
| 24,4 | 423 | 50,5 |
| 2-Theta | Înălțime | I% |
| 24,9 | 300 | 35,8 |
| 25,7 | 149 | 17,8 |
| 26,6 | 60 | 7,2 |
| 27,1 | 166 | 19,8 |
| 29,9 | 331 | 39,5 |
| 31,1 | 142 | 17 |
| 31,9 | 162 | 19,4 |
| 32,4 | 108 | 12,9 |
| 33,3 | 130 | 15,5 |
| 33,8 | 67 | 8 |
| 35,2 | 67 | 8 |
| 35,8 | 203 | 24,3 |
| 36,8 | 108 | 12,9 |
| 38,9 | 202 | 24,1 |
| 41,9 | 116 | 13,9 |
| 42,7 | 157 | 18,8 |
| 43,1 | 105 | 12,5 |

Forma XXV prezintă o termogramă DSC având maxime endoterme la temperaturi de aproximativ 113 °C și aproximativ 276 °C. FIG. 77 prezintă o termogramă DSC a Formei XXV.

15

Exemplul 35 Preparare și Caracterizare a Formei XXVI

Forma V a fost uscată sub vid la 50 °C timp de 3 zile pentru a da Forma XXVI.

Tabelul 41. Date maxime XRPD pentru Forma XXVI

| 2-Theta | Înălțime | I% |
|---------|----------|------|
| 6,8 | 1089 | 98,6 |
| 9,4 | 198 | 17,9 |

| | | |
|------|------|------|
| 9,9 | 1104 | 100 |
| 10,6 | 74 | 6,7 |
| 12,7 | 66 | 6 |
| 13,3 | 49 | 4,4 |
| 17,5 | 50 | 4,5 |
| 19,9 | 246 | 22,3 |
| 21,8 | 51 | 4,6 |
| 22,5 | 64 | 5,8 |
| 25,7 | 115 | 10,4 |
| 26,1 | 216 | 19,6 |
| 27,4 | 112 | 10,1 |
| 30,2 | 33 | 3 |
| 39,9 | 53 | 4,8 |

Exemplul 36 Preparare și Caracterizarea Compusului 1 Amorf

La aproximativ 5 mL de soluție turbidă de Compus 1, Forma I, preparată în apă au fost adăugați aproximativ 30 mg de Compus 1, Forma I urmate de agitare la 25 ± 1 °C timp de 2 zile, după care a fost filtrată și determinată ca amorfă prin XRPD.

Exemplu A Test Enzimatic FGFR

Potența de inhibitor a Compusului 1 a fost măsurată într-un test enzimatic care măsoară fosforilarea peptidului utilizând măsurători FRET pentru a detecta formarea produsului. Compusul 1 a fost diluat în serie în DMSO și un volum de 0,5 μ L a fost transferat în godeurile unei plăci cu 384 de godeuri. Pentru FGFR3, un volum de 10 μ L de enzimă FGFR3 (Millipore) diluat în tampon de analiză (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 0,01%, DTT 5 mM, pH 7,5) s-a adăugat pe placă și s-a preincubat timp de 5-10 minute. Pe placă au fost incluse controale adecvate (martor de enzimă și enzimă fără inhibitor). Testul a fost inițiat prin adăugarea în godeuri a 10 μ L soluție care conține substrat peptidic EQEDEPEGDYFEWLE biotinitat (SEQ ID NR: 1) și ATP (concentrații finale de 500 nM și respectiv 140 μ M) în tampon de analiză. Placa a fost incubată la 25 °C timp de 1 oră. Reacțiile s-au încheiat cu adăugarea a 10 μ L/godeu de soluție de stingere (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, 0,5 mg/mL BSA, pH 7,8; EDTA 30 mM cu reactivi Perkin Elmer Lance la 3,75 nM Eu-anticorp PY20 și APC-Streptavidină 180 nM). Placa a fost lăsată să se echilibreze timp de ~ 1 oră înainte de scanarea godeurilor pe un cititor de plăci PheraStar (BMG Labtech).

FGFR1 și FGFR2 au fost măsurate în condiții echivalente cu următoarele modificări ale concentrațiilor de enzimă și ATP: FGFR1, 0,02 nM și respectiv 210 pM și FGFR2, 0,01 nM și respectiv 100 pM. Enzimele au fost achiziționate de la Millipore sau Invitrogen.

GraphPad prism3 a fost folosit pentru a analiza datele. Valorile IC₅₀ au fost derivate prin potrivirea datelor la ecuația pentru un răspuns doză-răspuns sigmoidal cu o pantă variabilă. $Y = \text{jos} + (\text{sus} - \text{jos}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) \cdot \text{pantă}})$ unde X este logaritmul concentrației și Y este răspunsul. Compușii având IC₅₀ de 1 μ M sau mai puțin sunt considerați activi.

Compusul 1 al invenției s-a dovedit a fi inhibitor al unuia sau mai multora dintre FGFR1, FGFR2 și FGFR3 conform testului descris mai sus. Datele IC₅₀ sunt furnizate mai jos în Tabelul 1.

Simbolul „+” indică IC₅₀ mai mică de 100 nM și simbolul „++” indică IC₅₀ de 100 până la 500 nM.

Tabelul 42

| | FGFR1 IC ₅₀ (nM) | FGFR2 IC ₅₀ (nM) | FGFR3 IC ₅₀ (nM) |
|------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Compusul 1 | + | + | + |

Exemplu B Teste de proliferare/supraviețuire celulară FGFR

Capacitatea compușilor exemplari de a inhiba creșterea celulelor dependentă de semnalizarea FGFR pentru supraviețuire a fost măsurată utilizând teste de viabilitate. O linie celulară recombinantă care supraexprimă FGFR3 uman a fost dezvoltată prin transfecția stabilă a celulelor pro-B Ba/F3 de șoarece (obținute de la Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) cu o plasmidă care codifică FGFR3 uman de lungime completă. Celulele au fost selectate secvențial pentru rezistența la puomicină și proliferarea în prezența heparinei și a FGF1. O clonă cu o singură celulă a fost izolată și caracterizată pentru expresia funcțională a FGFR3. Această clonă BalF3-FGFR3 este utilizată în teste de proliferare celulară, iar compușii sunt analizați pentru capacitatea lor de a inhiba proliferarea/supraviețuirea celulară. Celulele BalF3-FGFR3 sunt însemnate în plăci negre de cultură de celule cu 96 de godeuri la 3500 celule/godeu în mediu RPMI1640 care conține 2 % FBS, 20 μ g/mL heparină și 5 ng/mL FGF1. Celulele au fost tratate

cu 10 μ L de concentrații 10X de compuși diluați în serie (diluati cu mediu lipsit de ser din puncte DSMO 5 mM) până la un volum final de 100 μ L/godeu. După 72 de ore de incubare, 100 μ L de reactiv Cell Titer Glo® (Promega Corporation) care măsoară nivelurile de ATP celular este adăugat în fiecare godeu. După 20 de minute de incubare cu agitare, luminiscenta este citită pe un cititor de plăci.

5 Citirile luminiscentei sunt convertite în procent de inhibare în raport cu godeurile de control tratate cu DMSO și valorile IC₅₀ sunt calculate folosind software-ul GraphPad Prism prin potrivirea datelor la ecuația pentru o doză-răspuns sigmoidal cu o pantă variabilă. Compușii având IC₅₀ de 10 μ M sau mai puțin sunt considerați activi. Linii celulare reprezentând o varietate de tipuri de tumori, inclusiv KMS-11 (mielom multiplu, translocare FGFR3), RT112 (cancer de vezică urinară, supraexpresie FGFR3), KatoIII (cancer gastric, amplificare a genei FGFR2) și H-1581 (plămân, amplificare a genei FGFR1) sunt utilizate în teste similare de proliferare. În unele experimente, reactiv MTS, reactiv Cell Titer 96® Aqueous One Solution Reagent (Promega Corporation) se adaugă la o concentrație finală de 333 μ g/mL în locul Cell Titer Glo și se citește la 490/650 nm pe un cititor de plăci. Compușii care au IC₅₀ de 5 μ M sau mai puțin sunt considerați activi.

15 **Exemplu C Teste de fosforilare FGFR pe bază de celule**

Efectul inhibitor al compușilor asupra fosforilării FGFR în liniile celulare relevante (liniile de celule canceroase Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, H-1581 și linia celulară HUVEC) poate fi evaluat folosind imunostelele specifice pentru fosforilarea FGFR. Celulele sunt înfometate în medii cu ser redus (0,5%) și fără FGF1 timp de 4 până la 18 ore, în funcție de linia celulară, apoi tratate cu diferite concentrații de inhibitori individuali timp de 1-4 ore. Pentru unele linii celulare, cum ar fi Ba/F3-FGFR3 și KMS-11, celulele sunt stimulate cu heparină (20 μ g/mL) și FGF1 (10 ng/mL) timp de 10 minute. Extractele proteice din celule întregi sunt preparate prin incubare în tampon de liză cu inhibitori de protează și fosfatază [HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, 10% glicerol, 1% Triton X-100, ortovanadat de sodiu 1 mM, fluorură de sodiu 1 mM, aprotinină (2 μ g/mL), leupeptină (2 μ g/mL), pepstatina A (2 μ g/mL) și fluorură de fenilmetilsulfonil (1 mM)] la 4°C. Extractele de proteine sunt curățate de resturile celulare prin centrifugare la 14.000 x g timp de 10 minute și cuantificate folosind reactivul de analiză pe microplacă BCA (acid bicinconinic) (Thermo Scientific).

Fosforilarea receptorului FGFR în extractele proteice a fost determinată utilizând imunotestări incluzând Western blotting, imunotestul legat de enzime (ELISA) sau imunostelele pe bază de perle (Luminex). Pentru detectarea FGFR2 fosforilat, poate fi utilizat un test ELISA comercial DuoSet IC

30 Human Phospho-FGF R2 α (R&D Systems, Minneapolis, MN). Pentru test, celulele KatoIII sunt placcate în mediu Iscove suplimentat cu FBS 0,2% (50.000 celule/godeu/ per 100 μ L) în plăci tratate de cultură de țesut, cu 96 de godeuri cu fund plat (Corning, Coming, NY), în prezența sau absența unui intervalul de concentrație al compușilor de testat și incubat timp de 4 ore la 37 °C, 5% CO₂. Testul este oprit cu adăugarea a 200 μ L de PBS rece și centrifugare. Celulele spălate sunt lizate în tampon de liză celulară (Cell Signaling, #9803) cu inhibitor de protează (Calbiochem, #535140) și PMSF (Sigma, #P7626) timp de 30 de minute pe gheață umedă. Lizatele celulare au fost înghețate la -80 °C înainte de a testa o alicotă cu kitul de analiză ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α . GraphPad prism3 a fost folosit pentru a analiza datele. Valorile IC₅₀ au fost derivate prin potrivirea datelor la ecuația pentru un răspuns doză-răspuns sigmoidal cu o pantă variabilă.

40 Pentru detectarea FGFR3 fosforilat, a fost dezvoltat un imunotest pe bază de perle. Un mAb de șoarece anti- FGFR3 uman (R&D Systems, cat#MAB7661) a fost conjugat la microsferă Luminex MAGplex, regiunea de perle 20 și utilizat ca anticorp de captură. Celulele RT-112 au fost însămânțate în plăci de cultură de țesut cu mai multe godeuri și cultivate până la confluență de 70%. Celulele au fost spălate cu PBS și înfometate în RPMI + 0,5% FBS timp de 18 ore. Celulele au fost tratate cu 10 μ L de concentrații 10X de compuși diluați în serie timp de 1 oră la 37 °C, 5% CO₂ înainte de stimulare cu 10 ng/mL FGF1 uman și 20 μ g/mL heparină timp de 10 min. Celulele au fost spălate cu PBS rece și lizate cu tampon de extracție celulară (Invitrogen) și centrifugate. Supernatanții clarificați au fost înghețați la -80 °C până la analiză.

50 Pentru test, lizatele celulare sunt diluate 1:10 în diluant de testare și incubate cu perle de captare legate de anticorpi într-o placă de filtrare cu 96 de godeuri timp de 2 ore la temperatura camerei pe un agitator cu plăci. Plăcile sunt spălate de trei ori folosind un colector de vid și incubate cu anticorp policlonal de iepure anti-fosfo-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems cat # AF3285) timp de 1 oră la RT cu agitare. Plăcile sunt spălate de trei ori. Anticorpul reporter diluat, anticorpul de capră anti- iepure conjugat cu RPE (Invitrogen Cat. # LHB0002) este adăugat și incubat timp de 30 de minute cu agitare. Farfuriile sunt spălate de trei ori. Perlele sunt suspendate în tampon de spălare cu agitare la temperatura camerei timp de 5 minute și apoi citite pe un instrument Luminex 200 setat pentru a număra 50 de evenimente per probă, setări de poartă 7500-13500. Datele sunt exprimate ca intensitate medie a fluorescenței (MFI). MFI din probele tratate cu compus sunt împărțite la valorile MFI de la controalele DMSO pentru a determina procentul de

inhibare și valorile IC₅₀ sunt calculate folosind software-ul GraphPad Prism. Compușii având IC₅₀ de 1 μM sau mai puțin sunt considerați activi.

Exemplu D

Teste de semnalizare FGFR pe bază de celule

5 Activarea FGFR duce la fosforilarea proteinelor Erk. Detectarea pErk este monitorizată folosind
testul Cellu'Erk HTRF (CisBio) conform protocolului producătorului. Celulele KMS-11 sunt însămnate
în plăci cu 96 de godeuri la 40.000 celule/godeu în mediu RPMI cu 0,25% FBS și înfometate timp de 2 zile.
Mediul este aspirat și celulele sunt tratate cu 30 μL de concentrații 1X de compuși diluați în serie (diluți
10 cu mediu lipsit de ser din puncte DMSO 5 mM) până la un volum final de 30 μL/godeu și incubate timp de
45 de minute la temperatura camerei. Celulele sunt stimulate prin adăugarea a 10 μL heparină (100 μg/ml)
și FGF1 (50 ng/ml) în fiecare godeu și incubate timp de 10 minute la temperatura camerei. După liză, o
alicotă de extract de celule este transferată în plăci cu 384 de godeuri cu volum mic și se adaugă 4 μL de
reactivi de detectare urmați de incubare timp de 3 ore la temperatura camerei. Plăcile sunt citite pe un
15 instrument PheraStar cu setări pentru HTRF. Citirile de fluorescență normalizate sunt convertite în procent
de inhibare în raport cu godeurile de control tratate cu DMSO și valorile IC₅₀ sunt calculate folosind
software-ul GraphPad Prism. Compușii având IC₅₀ de 1 μM sau mai puțin sunt considerați activi.

Exemplu E Test VEGFR2 Kinază

40 μL de reacții enzimatică sunt efectuate în plăci negre de polistiren cu 384 de godeuri timp de 1
oră la 25 °C. Godeurile sunt punctate cu 0,8 μL de compus de test în DMSO. Tamponul de analiză conține
20 Tris 50 mM, pH 7,5, 0,01% Tween-20, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 5 mM, substrat peptidic
EQEDEPEGDYFEWLE marcat cu biotină 0,5 μM (SEQ ID NR: 1), ATP 1 mM și enzimă 0,1 nM (număr
de catalog Millipore 14-630). Reacțiile sunt oprite prin adăugarea a 20 μL de tampon Stop (Tris 50 mM,
pH= 7,8, NaCl 150 mM, 0,5 mg/mL BSA, EDTA 45 mM) cu 225 nM

25 LANCE Streptavidin Surelight® APC (număr de catalog PerkinElmer CR130-100) și anticorp anti
fosfotirozină (PY20) LANCE Eu-W1024 4,5 nM (număr de catalog PerkinElmer AD0067). După 20 de
minute de incubare la temperatura camerei, plăcile sunt citite pe un cititor de plăci PheraStar FS (BMG
Labtech). Valorile IC₅₀ pot fi calculate folosind GraphPad Prism prin potrivirea datelor la ecuația pentru o
doză-răspuns sigmoidală cu o pantă variabilă. Compușii având IC₅₀ de 1 μM sau mai puțin sunt considerați
activi.

Exemplu de referință F.

Studiu clinic pentru evaluarea Compusului 1 în tratamentul pacienților cu colangiocarcinom avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical

35 Acest exemplu descrie un studiu clinic de Fază 2 în desfășurare pentru a evalua eficacitatea
Compusului 1 la subiecții cu colangiocarcinom avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical cu
translocare FGFR 2 care au eșuat cel puțin un tratament anterior. Studiul evaluează în continuare
eficacitatea Compusului 1 la subiecții cu colangiocarcinom avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical
cu diferite subgrupe moleculare. Studiul evaluează, de asemenea, siguranța Compusului 1 la subiecții cu
colangiocarcinom avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical. Un obiectiv suplimentar este
40 identificarea și evaluarea covariatelor care pot influența farmacocinetica Compusului 1 la această populație
subiect prin analiza farmacocinetică a populației. Studiul ia în considerare, de asemenea, analizele
expunere-răspuns pentru parametrii cheie de eficacitate și siguranță. Acest studiu explorează în continuare
farmacodinamica și potențialii biomarkeri ai Compusului 1 la subiecții cu colangiocarcinom
avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical, precum și evaluează impactul Compusului 1 asupra calității
vieții acestor subiecți menționați.

45 Studiul este un studiu deschis de monoterapie al Compusului 1 la subiecți cu colangiocarcinom
avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical cu translocării FGFR2, cu alte modificări FGF/FGFR sau
care sunt negativi pentru modificări FGF/FGFR. Studiul include aproximativ 100 de subiecți în Cohorta A
(translocării FGFR2), 20 de subiecți în Cohorta B (alte modificări FGF/FGFR) și 20 de subiecți în Cohorta
C (doar SUA, negativi pentru modificări FGF/FGFR). Subiecții primesc o doză zilnică (QD) de Compus 1
50 la 13,5 mg pe un program cu terapie 2 săptămâni și cu oprirea terapiei 1 săptămână. Tratamentul va începe
în ziua 1. Subiecții sunt supuși unor evaluări regulate de siguranță în timpul tratamentului, precum și
evaluări regulate ale eficacității. Subiecților li se permite să continue administrarea în cicluri de 21 de zile
până când se raportează progresia documentată a bolii sau toxicitatea inacceptabilă.

55 Compusul 1 este auto-administrat ca tratament oral QD în program cu terapie de 2 săptămâni și cu
terapie oprită 1 săptămână. Fiecare doză de Compus 1 este luată imediat după creștere sau după un post de
2 ore; subiecții postesc încă o oră după administrarea Compusului 1. Tabletele sunt disponibile în
concentrații de 2 mg și 4,5 mg. Doza inițială este de 13,5 mg. Un ciclu este definit ca 21 de zile. În plus
față de Compusul 1, fiecare tabletă conține celuloză microcristalină, amidon glicolat de sodiu și stearat de
magneziu.

Subiecții studiului sunt cei cu colangiocarcinom avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical cu translocații FGFR2, cu alte modificări FGF/FGFR sau care sunt negativi pentru orice modificări FGF/FGFR, care au eșuat cel puțin 1 tratament anterior.

5 Criteriile cheie de includere includ bărbați și femei, cu vârsta de 18 ani sau mai mult. Subiecții cu colangiocarcinom avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical confirmat histologic sau citologic. Subiecții din Cohorta A au translocații FGFR2 cu un partener de fuziune documentat în raportul de laborator central. Subiecții din Cohorta B au alte modificări FGF/FGFR. Subiecții din Cohorta C (numai SUA) sunt negativi pentru modificările FGF/FGFR. Criteriile cheie suplimentare de includere includ boala măsurabilă radiografic conform RECIST v. 1.1; documentarea stării de alterare a genei FGF/FGFR; progresia bolii documentată după cel puțin o linie de terapie sistemică anterioară; Starea de performanță ECOG de la 0 la 10 2; o speranță de viață mai mare sau egală cu 12 săptămâni; funcție hepatică adecvată; funcție renală adecvată; fosfat seric \leq LSN instituțional; și calciu seric în intervalul normal instituțional.

Criteriile cheie de excludere includ primirea prealabilă a unui inhibitor de FGFR selectiv; istoricul și/sau dovezile actuale de mineralizare/calcificare ectopică, incluzând, dar fără a se limita la țesuturi moi, rinichi, intestin, miocard sau plămâni, cu excepția ganglionilor limfatici calcificați și calcificări arteriale sau de cartilaj/tendon asimptomatice; dovezi curente ale tulburării corneene sau retiniene semnificative clinic, confirmate prin examen oftalmologic; și utilizarea oricărui inhibitor sau inductor puternici ai CYP3A4 în decurs de 14 zile sau 5 timpi de înjumătățire, oricare dintre acestea este mai scurt, înainte de prima doză de medicament de studiu (ketoconazolul topic este permis). Programul și procedurile studiului 10 includ vizite de studiu programate regulat la locul clinic, ca parte a unui ciclu de 21 de zile. Vizitele de studiu încep cu un prescreening pentru a obține statutul FGF/FGFR dacă nu se cunosc (rezultatele în aproximativ 2 ani de la screening sunt valabile). Screeningul are loc în ziua -28 până în ziua -1. Ciclul 1 are loc în zilele 1, 8 și 15. Ciclurile 2+ încep în ziua 1. O urmărire de siguranță are loc la 30 de zile (+5 zile) de la data ultimei doze. Urmărirea stării bolii are loc la fiecare 9 săptămâni pentru subiecții care 25 întrerup tratamentul din alte motive decât progresia bolii. Există o urmărire a supraviețuirii la fiecare 12 săptămâni după întreruperea tratamentului. Sunt permise până la 28 de zile pentru screening, urmate de tratament continuu în cicluri consecutive de 21 de zile, atâta timp cât subiecții primesc beneficii și nu îndeplinesc niciun criteriu pentru retragerea studiului și 30 de zile (+5 zile) pentru monitorizarea siguranței după ultima doză de medicament studiat. Vizitele de studiu includ recoltarea de probe pentru hematologie, chimie, coagulare, monitorizare endocrină, lipide și analize de urină. În plus, screening-ul HIV (necesar pentru subiecții din afara SUA) și screening-ul hepatitei (serologie) se face la screening. Testarea de sarcină se face de asemenea la screening, în ziua 1 a fiecărui ciclu înainte de administrarea dozei și la sfârșitul tratamentului. Starea FGF/FGFR poate fi determinată local. Țesutul tumoral este evaluat prin laboratorul central pentru confirmarea stării de alterare a FGF/FGFR. Probele de sânge pentru analiza farmacocinetică a populației și farmacodinamia sângelui integral și studiile corelative sunt colectate în diferite momente de 35 a lungul studiului și analizate la laboratorul central sau persoana desemnată.

Evaluările evenimentelor adverse, semnele vitale, electrocardiogramele, examenul fizic, examinarea oculară cuprinzătoare a stării de performanță ECOG și evaluările răspunsului tumorii și bolii sunt efectuate de către locul de investigare. La screening se efectuează o evaluare obiectivă a stării bolii. 40 Ulterior, starea bolii, inclusiv evaluarea răspunsului radiologic RECIST, este evaluată la fiecare 2 cicluri pentru primele 4 cicluri și la fiecare 3 cicluri ulterior. Un grup central de radiologie oferă citire centralizată pentru toate evaluările.

Obiectivul principal al studiului este de a determina rata de răspuns obiectiv (ORR) la subiecții cu translocații FGFR2 pe baza rezultatelor laboratorului central de genomică. Rata de răspuns obiectiv este 45 definită ca proporția de subiecți care au obținut un răspuns complet (RC; dispariția tuturor leziunilor țintă) sau un răspuns parțial (PR; scădere mai mare sau egală cu 30% a sumei celor mai lungi diametre ale leziunilor țintă) pe baza RECIST versiunea 1.1 Răspunsul clinic este determinat de un comitet independent de evaluare radiologică.

Obiectivele secundare includ ORR la subiecții cu modificări ale FGF/FGFR, altele decât 50 translocațiile FGFR2 (Cohorta B); ORR la toți subiecții cu modificări FGF/FGFR (Cohortele A și B); ORR la subiecții negativi pentru modificări FGF/FGFR (Cohorta C [numai SUA]); supraviețuire fără progresie (prima doză până la boală progresivă sau deces; toate cohortele); durata răspunsului (timpul de la data CR sau PR până la progresia bolii; toate cohortele); rata de control al bolii (CR + PR + boală stabilă; toate cohortele); supraviețuirea globală (prima doză până la deces, indiferent de cauză; toate cohortele); și 55 farmacocinetica populației (toate cohortele). În plus, siguranța și tolerabilitatea sunt evaluate prin evaluarea frecvenței, duratei și severității evenimentelor adverse; prin analizele rezultatelor examinărilor fizice, modificări ale semnelor vitale și electrocardiograme și prin evaluări clinice de sânge și urină de laborator (toate cohortele).

Obiectivele exploratorii includ profilarea tumorii și a probelor de sânge pentru caracteristicile inițiale și în timpul tratamentului asociate cu răspunsul, rezistența și siguranța, inclusiv examinările markerilor de plasmă și ale caracteristicilor tumorii și celulelor sanguine. Obiectivele finale exploratorii suplimentare includ compararea rezultatelor testelor genomice locale față de rezultatele testelor genomice centrale. În cele din urmă, obiectivele exploratorii includ evaluarea calității vieții (Chestionar al European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life [EORTC QLQ]-C30 și EORTC QLQ-BIL21).

Analiza primară este efectuată pe subiecții translocați cu FGFR2. Aproximativ 100 de subiecți cu documentație privind translocarea FGFR2 din laboratorul central de genomică sunt planificați pentru analiza finală a obiectivului primar ORR. Cu ratele presupuse de 33% pentru intervenție, o dimensiune a eșantionului de aproximativ 100 de subiecți va oferi > 95% probabilitate de a avea un interval de încredere de 95% cu o limită inferioară de > 15% presupunând că 10% sunt pierduți de la urmărire. Până la 20 de subiecți vor fi înscrși în cohortele B și, respectiv, C (numai SUA), ceea ce va oferi > 80% șanse de a observa cel puțin 4 respondenți în fiecare cohortă dacă ORR subiacent este de 30%.

Analizele de siguranță sunt efectuate pe toți pacienții înscrși în studiu care au primit cel puțin 1 doză de medicament studiat; analizele de eficacitate sunt efectuate pe toți pacienții înscrși în studiu care au primit cel puțin 1 doză de medicament de studiu și care au o alterare FGF/FGFR cunoscută sau care au o alterare FGF/FGFR negativă din laboratorul central de genomică.

Proporția subiecților cu ORR și DCR va fi estimată cu 95% CI. PFS, DOR și OS vor fi analizate prin metoda Kaplan-Meier.

Pentru cohorta A (translocări FGFR2), analiza inutilității va fi efectuată atunci când aproximativ 25 de subiecți sunt înscrși în cohortă și au cel puțin o evaluare a tumorii sau au întrerupt definitiv tratamentul de studiu. Cohorta A poate fi oprită pentru inutilitate dacă se observă 2 sau mai puțini respondenți, pentru care există o probabilitate mai mică de 10% de a revendica ORR > 15% pe baza unei cohorte de 60 de subiecți.

Cohortele B (alte modificări FGF/FGFR) și C (doar SUA; negativi pentru modificări FGF/FGFR) pot fi oprite dacă se observă 1 sau mai puțini respondenți în primii 10 subiecți care au cel puțin 2 cicluri de date.

Date preliminare

Următoarele date preliminare sunt extrase de la un total de 91 de pacienți din Cohorta A, 22 de pacienți din Cohorta B și 18 pacienți din Cohorta C. Analiza datelor din Cohorta A se concentrează pe primii 47 de pacienți înscrși în Cohorta A care au fost urmăriți pentru mai mult sau egal cu 8 luni.

Numărul mediu de cicluri de tratament în Cohorta A a fost de 11 (interval: 1-23); durata medie a tratamentului a fost de 217 zile (interval: 14-489 zile). Numărul mediu de cicluri din Cohorta B a fost de 2,5 (1-14); iar durata mediană a tratamentului a fost de 47,5 zile (interval: 7-287 zile). Numărul mediu de cicluri din Cohorta C a fost 2,0 (1-7); iar durata medie a tratamentului a fost de 39 de zile (interval: 7-142 de zile).

Disponerea pacientului în funcție de cohortă este rezumată în Tabelul 43 de mai jos.

Tabelul 43.

| Cohorta A (FGFR2 translocații; N = 47) | Cohorta B (alte alterări genetice FGF/FGFR ; N = 22) | Cohorta C (fără alterări genetice FGF/FGFR ; N = 18) |
|---|--|--|
| Tratament întrerupt: n = 28 | Tratament întrerupt: n = 20 | Tratament întrerupt: n = 18 |
| PD: n = 20 | PD: n = 14 | PD: n = 11 |
| AE: n = 2 | AE: n = 2 | AE: n = 2 |
| Moarte: n = 1 | Moarte: n = 1 | Pierdut de la urmărire: n = 1 |
| Decizia medicului: n = 2 | Decizia medicului: n = 1 | Retragerea subiectului: n = 2 |
| Retragerea subiectului: n = 2 | Retragerea subiectului: n = 2 | |
| Altele: n = 1 | | Altele: n = 2 |
| Tratament în curs: n = 19 | Tratament în curs: n = 2 | Tratament în curs: n = 0 |

Caracteristicile inițiale și ale bolii prezentate pentru toate cohortele sunt prezentate în Tabelul 44. În cohorta A, vârsta medie a pacienților a fost de 55 de ani (interval: 26-76), 53,2% erau femei și 98% aveau ICCA. În plus:

- 98% dintre pacienți au avut ECOG PS ≤ 1

- 49% dintre pacienți au primit ≥ 2 terapii anterioare
- 94% dintre pacienți au fost din alte regiuni decât Asia □ 66% dintre pacienți au avut boală în stadiul 4 la înscriere
- 1 pacient din fiecare a avut antecedente de hepatită cronică B sau hepatită C.

5

Tabelul 44. Caracteristici inițiale și ale bolii

| | Cohorta A (n = 47) | Cohorta B (n = 22) | Cohorta C (n = 18) |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Vârsta, mediană (interval), ani | 55 (26-76) | 63 (28-78) | 65 (31-78) |
| Sex, n (%) | | | |
| Masculin | 22 (46,8) | 11 (50,0) | 10 (55,6) |
| Feminin | 25 (53,2) | 11 (50,0) | 8 (44,4) |
| Regiune, n (%) | | | |
| Asia | 3 (6,4) | 11 (50,0) | 0 (0,0) |
| Din afara Asiei | 44 (93,6) | 11 (50,0) | 18 (100,0) |
| ECOG PS, n (%) | | | |
| 0 | 15 (31,9) | 7 (31,8) | 7 (38,9) |
| 1 | 31 (66,0) | 12 (54,5) | 8 (44,4) |
| 2 | 1 (2,1) | 3 (13,6) | 3 (16,7) |
| Număr de terapii sistemice anterioare, n (%) | | | |
| 1 | 24 (51,1) | 13 (59,1) | 11 (61,1) |
| 2 | 15 (31,9) | 5 (22,7) | 3 (16,7) |
| ≥ 3 | 8 (17,0) | 4 (18,2) | 4 (22,2) |
| Chirurgie anterioară, n (%) | 16 (34,0) | 7 (31,8) | 6 (33,3) |
| Radiație anterioară, n (%) | 9 (19,1) | 4 (18,2) | 5 (27,8) |
| Stadiu la diagnosticul inițial, n (%) | | | |
| 5 | 5 (10,6) | 1 (4,5) | 1 (5,6) |
| 6 | 6 (12,8) | 1 (4,5) | 1 (5,6) |
| 1 | 3 (6,4) | 3 (13,6) | 1 (5,6) |
| 2 | 31 (66,0) | 17 (77,3) | 12 (66,7) |
| | Cohorta A (n = 47) | Cohorta B (n = 22) | Cohorta C (n = 18) |
| 3 | 2 (4,3) | 0 (0,0) | 3 (16,7) |
| 4 | | | |
| Lipsă | | | |
| Locația tumorii, n (%) | | | |
| Intrahepatică | 46 (97,9) | 15 (68,2) | 11 (61,1) |
| Extrahepatică | 0 (0,0) | 3 (13,6) | 7 (38,9) |
| Altele | 0 (0,0) | 4 (18,2) | 0 (0,0) |
| Necunoscut | 1 (2,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Istoricul de hepatită, n (%) | | | |
| Hepatită cronică B | 1 (2,1) | 1 (4,5) | 0 (0,0) |
| Hepatită C | 1 (2,1) | 1 (4,5) | 0 (0,0) |

Translocațiile FGFR ale pacienților sunt prezentate în Tabelul 45. Cea mai comună translocare FGFR2 a fost FGFR2-BICC1 (29,8%), urmată de FGFR2-AHCYL1 (4,3%), FGFR2MACF1 (4,3%), și rearanjarea intronului 17 FGFR2 (4,3%).

10

Tabelul 45. Translocații FGFR2 în Cohorta A.

| Translocare FGFR2, n (%) | Cohorta A (n = 47) |
|----------------------------------|--------------------|
| FGFR2-BICC1 | 14 (29,8) |
| FGFR2-AHCYL1 | 2 (4,3) |
| FGFR2-MACF1 | 2 (4,3) |
| Rearanjare a intronului 17 FGFR2 | 2 (4,3) |
| FGFR-NEDD4L | 1 (2,1) |
| FGFR2-SOGA1 | 1 (2,1) |
| FGFR2-POC1B | 1 (2,1) |
| FGFR2-NOL4 | 1 (2,1) |

| | |
|--|---------|
| FGFR2-ACLY | 1 (2,1) |
| FGFR2-SLMAP | 1 (2,1) |
| FGFR2-FILIP1 | 1 (2,1) |
| FGFR2-SPICE1 | 1 (2,1) |
| FGFR2-KIAA1217/FGFR2 exon 1-17 | 1 (2,1) |
| FGFR2-KIAA1217 | 1 (2,1) |
| FGFR2-TTC28 | 1 (2,1) |
| FGFR2-CCDC158 | 1 (2,1) |
| FGFR2-AFR | 1 (2,1) |
| FGFR2-SHROOM | 1 (2,1) |
| FGFR2-NRAP | 1 (2,1) |
| FGFR2-COL16A1 | 1 (2,1) |
| FGFR2-GOPC | 1 (2,1) |
| FGFR2-NOL4 | 1 (2,1) |
| FGFR2 amp/FGFR2-RABPGAP1L și FGFR2-LAMC1 | 1 (2,1) |
| FGFR2-ARH GAP24 | 1 (2,1) |
| FGFR2-PAWR | 1 (2,1) |
| FGFR2-GAB2 | 1 (2,1) |
| FGFR2-RASSF4 | 1 (2,1) |
| FGFR2-ARHGAP24 | 1 (2,1) |
| FGFR2-TACC1 | 1 (2,1) |
| FGFR2-STRN4 | 1 (2,1) |
| FGFR2-ATF2 | 1 (2,1) |

Datele de eficacitate preliminară sunt prezentate în Tabelul 46 mai jos.

Tabelul 46. Obiectivele primare și secundare în funcție de cohorta de pacienți (evaluată de un revizor independent).

| Variabilă | Cohorta A (n = 47) | Cohorta B (n = 22) | Cohorta C (n = 18) |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| ORR, % (95% CI) | 40,4 (26,4-55,7) | 0 (0,0-15,4) | 0 (0,0-18,5) |
| Cel mai bun OR, n (%) | | | |
| CR | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| PR | 19 (40,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| SD | 21 (44,7) | 10 (45,5) | 4 (22,2) |
| PD | 5 (10,6) | 7 (31,8) | 10 (55,6) |
| NE | 2 (4,3) | 5 (22,7) | 4 (22,2) |
| DOR Median, luni (95% CI) | NE (6,93-NE) | NE (NE-NE) | NE (NE-NE) |
| DCR, % (95% CI) | 85,1 (71,7-93,8) | 45,5 (24,4-67,8) | 22,2 (6,4-47,6) |

NE = neevaluabil, limita superioară nu a fost atinsă.

5

Tabelul 46 prezintă rezultatele preliminară pentru obiectivele primare. ORR în cohorta A a fost de 40,4%. 19 pacienți (40,4%) au avut un PR confirmat. 21 de pacienți (44,7%) au avut cel mai bun răspuns la boala stabilă.

10 Pentru obiectivele secundare, durata mediană a răspunsului (DOR) în cohorta A nu a fost atinsă; probabilitatea de a menține răspunsul mai mult sau egal cu șase luni a fost de 86,2%. Rata de control al bolii (DCR) a fost de 85,1% în cohorta A. DCR în cohortele B și C a fost de 45,5% și, respectiv, 22,2%.

15 Figura 79 arată cea mai bună modificare procentuală față de valoarea inițială a dimensiunii leziunii țintă la pacienții cu translocații CCA și FGFR2 (Cohorta A) conform recenzorului independent. Figura 80 arată durata tratamentului și răspunsul confirmat la pacienții cu translocații CCA și FGFR2 (Cohorta A) conform recenzorului independent.

20 Figura 81 prezintă estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie (PFS; estimată de un revizor independent) în Cohorta A, B și C. PFS este definită ca perioada de timp de la începutul medicamentului de studiu (Ziua 1) până la mai devreme de deces sau progresie a bolii prin RECIST, după cum a fost evaluat de comitetul independent de evaluare radiologică centralizată. Cenzurarea pentru PFS urmează, de exemplu, în următoarele situații: nicio evaluare inițială a tumorii, nicio evaluare adecvată a răspunsului post inițial, nicio progresie, studiul întrerupt pentru progresie nedocumentată, nou tratament anticancer început și deces sau progresie după mai mult de o evaluare ratată. După cum se arată în Tabelul

47 de mai jos, PFS mediană a fost de 9,2 luni în Cohorta A. PFS mediană în Cohortele B și C a fost de 2,1 și, respectiv, 1,7 luni. OS mediană a fost de 15,8 luni în cohorta A. OS mediană în cohortele B și C a fost de 6,8 și, respectiv, 4,0 luni.

Tabelul 47.

| | Cohorta A | Cohorta B | Cohorta C |
|--|----------------|------------------|------------------|
| Pacienți evaluabili , n | 47 | 22 | 18 |
| Evenimente, n (%) | 22 (46,8%) | 17 (77,3%) | 16 (88,9%) |
| Cenzorat, n (%) | 25 (53,2%) | 5 (22,7%) | 3 (11,1%) |
| Timp median până la evenimente (95 % CI), luni | 9,20 (6,44-NE) | 2,10 (1,18-6,80) | 1,68 (1,38-1,84) |

5 **Tabelul 48. Număr pacienților cu risc**

| Timp până la eveniment (Luni) | Număr pacienților expuși la risc | | |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Cohorta A | Cohorta B | Cohorta C |
| 0 | 47 | 22 | 18 |
| 1 | 46 | 20 | 15 |
| 2 | 40 | 11 | 3 |
| 3 | 36 | 8 | 2 |
| 4 | 34 | 8 | 1 |
| 5 | 30 | 6 | 1 |
| Timp până la eveniment (Luni) | Număr pacienților expuși la risc | | |
| | Cohorta A | Cohorta B | Cohorta C |
| 6 | 30 | 6 | 1 |
| 7 | 23 | 3 | 0 |
| 8 | 23 | 1 | 0 |
| 9 | 17 | 1 | 0 |
| 10 | 10 | 0 | 0 |
| 11 | 9 | 0 | 0 |
| 12 | 5 | 0 | 0 |
| 13 | 3 | 0 | 0 |
| 14 | 3 | 0 | 0 |
| 15 | 1 | 0 | 0 |
| 16 | 0 | 0 | 0 |

Siguranța și Tolerabilitate

10 Cele mai frecvente evenimente adverse apărute la tratament (TEAE) la toți pacienții au fost hiperfosfatemie (60,7%), alopecie (41,6%), diaree (39,3%), scăderea apetitului (37,1%), oboseală (36,0%) și disgeuzie (36,0%). Hiperfosfatemia a fost gestionată cu dietă, lianți de fosfați sau modificarea dozei. TEAE de gradul 3 sau mai mare la mai mult de 5% dintre toți pacienții includ hipofosfatemia (13,5%), hiponatremia (7,9%), dureri abdominale (6,7%) și artralgie (6,7%). Cinci pacienți au avut TEAE cu un rezultat fatal, dintre care niciunul nu a fost legat de tratamentul de studiu: în cohorta A, 1 pacient a murit din cauza eșecului de a se dezvolta; în cohorta B, 3 pacienți au murit din cauza distensiei abdominale, sepsisului, progresiei neoplasmului malign, dispneei și efuziunilor pleurale; în cohorta C, un pacient a murit din cauza colangitei. Cele mai comune TEAE și TRAE sunt prezentate mai jos în Tabelul 49.

Tabelul 49. Cele mai comune TEAE și TRAE care apar în $\geq 20\%$ ^a dintre pacienți Cu CCA.

| Evenimente adverse, n (%) | TEAE - Toate Cohortele (N = 89) ^b | | TRAE - Toate Cohortele (N = 89) ^b | |
|---------------------------|--|----------|--|----------|
| | Toate Gradele | Grad 3/4 | Toate Gradele | Grad 3/4 |
| Hiperfosfatemia | 54 (60,7) | 0 (0,0) | 49 (55,1) | 0 (0,0) |
| Alopecie | 37 (41,6) | 0 (0,0) | 33 (37,1) | 0 (0,0) |
| Diaree | 35 (39,3) | 2 (2,2) | 26 (29,2) | 2 (2,2) |
| Apetit scăzut | 33 (37,1) | 2 (2,2) | 22 (24,7) | 1 (1,1) |
| Oboseală | 32 (36,0) | 4 (4,5) | 21 (23,6) | 1 (1,1) |
| Disgeuzie | 32 (36,0) | 0 (0,0) | 31 (34,8) | 0 (0,0) |
| Constipație | 27 (30,3) | 0 (0,0) | 10 (11,2) | 0 (0,0) |
| Stomatită | 27 (30,3) | 3 (3,4) | 24 (27,0) | 3 (3,4) |

| | | | | |
|---|--|-----------------|--|-----------------|
| Gură uscată | 26 (29,2) | 0 (0,0) | 21 (23,6) | 0 (0,0) |
| Greață | 26 (29,2) | 0 (0,0) | 14 (15,7) | 0 (0,0) |
| Hipofosfatemie | 23 (25,8) | 12 (13,5) | 9 (10,1) | 5 (5,6) |
| Artralgie | 21 (23,6) | 6 (6,7) | 10 (11,2) | 4 (4,5) |
| Edem periferic | 20 (22,5) | 1 (1,1) | 3 (3,4) | 0 (0,0) |
| Ochi uscat | 18 (20,2) | 1 (1,1) | 12 (13,5) | 1 (1,1) |
| Tabelul 49. Cele mai comune TEAE și TRAE care apar în $\geq 20\%$^a dintre pacienți Cu CCA. | | | | |
| | TEAE - Toate Cohortele (N = 89)^b | | TRAE - Toate Cohortele (N = 89)^b | |
| Evenimente adverse, n (%) | Toate Gradele | Grad 3/4 | Toate Gradele | Grad 3/4 |
| TEAE, eveniment advers apărut la tratament; TRAE, eveniment advers legat de tratament. ^a Pacienții au fost numărați o dată sub fiecare termen preferat de Dictionarul Medical pentru Activități Regulatorie (MedDRA). ^b Doi pacienți au fost clasificați ca „alți” din cauză că nu aveau alterare <i>FGF/FGFR</i> confirmată de laboratorul central, prin urmare, nu a fost făcută atribuirea în cohortă. | | | | |

Concluzie

În această analiză intermediară a pacienților din Cohortă care au avut o urmărire de cel puțin 8 luni, Compusul 1 a fost în general bine tolerat și a demonstrat eficacitatea preliminară la pacienții tratați anterior cu CCA care au translocații FGFR2. ORR a fost de 40,4%. Cele mai frecvente TEAE includ hiperfosfatemia, alopecia și diareea. Aceste rezultate susțin dezvoltarea continuă a Compusului 1 ca tratament pentru pacienții cu CCA care au translocații FGFR2.

Exemplul G. Studiu clinic de evaluare a Compusului 1 în tratamentul pacienților cu neoplasme mieloide/limfoide cu rearanjare FGFR1

Acest exemplu descrie un studiu clinic de fază 2 în desfășurare pentru a evalua eficacitatea Compusului 1 la subiecții cu neoplasme mieloide/limfoide cu rearanjare FGFR1. Studiul evaluează în continuare siguranța Compusului 1 la subiecții cu neoplasme mieloide/limfoide cu rearanjare FGFR1. Obiective exploratorii suplimentare sunt evaluarea farmacocineticii, biomarkerilor și a calității vieții subiecților cu neoplasme mieloide/limfoide cu rearanjare FGFR1 tratați cu Compusul 1. Acest studiu este un studiu deschis de monoterapie al Compusului 1 la subiecți cu neoplasm mieloid/limfoid cu rearanjare FGFR1. Subiecții primesc o doză de Compus 1 o dată pe zi (QD) la 13,5 mg pe un program de 2 săptămâni de terapie și 1 săptămână de pauză. În plus, administrarea a fost ajustată astfel încât subiecții nou înrolați să primească Compusul 1 la 13,5 mg administrare continuă (fără reținere planificată a dozei). Subiecții care primesc tratament conform versiunilor anterioare pot fi trecuți la administrare continuă după finalizarea a cel puțin 3 cicluri dacă nu există TEAE în curs de desfășurare de gradul 2 sau superior.

Toți subiecții potențiali trebuie să aibă documentarea unei translocații 8p11 cunoscută pentru a activa FGFR1 prin intermediul laboratorului de citogenetică al site-ului. Odată ce documentația a fost furnizată, subiectul este supus unui screening pentru a îndeplini restul criteriilor de includere/excludere. Odată ce un subiect a finalizat screening-ul și s-a înrolat în studiu, tratamentul începe în Ciclu 1 Ziua 1. Subiecții sunt supuși unor evaluări regulate de siguranță în timpul tratamentului, precum și evaluări regulate de eficacitate.

Subiecților li se permite să continue administrarea în cicluri de 21 de zile până când se raportează pierderea beneficiului terapiei sau o toxicitate inacceptabilă.

Compusul 1 este auto-administrat ca tratament oral QD pe un program de 2 săptămâni de terapie și 1 săptămână de pauză sau administrare continuă (fără reținere planificată a dozei). Fiecare doză de Compus1 este luată imediat după ridicare sau după un post de 2 ore; subiecții postesc încă o oră după administrarea medicamentului de studiu. Tabletele sunt disponibile în doze de 2 mg și 4,5 mg. Doza inițială este de 13,5 mg. Un ciclu este definit ca 21 de zile de tratament. În plus față de Compusul 1, fiecare tabletă conține celuloză microcristalină, amidon glicolat de sodiu și stearat de magneziu.

Populația de studiu este formată din subiecți cu neoplasme mieloide/limfoide cu rearanjare FGFR1. Criteriile cheie de includere includ: bărbați și femei cu vârsta de 18 ani sau mai mult; documentează neoplasmul limfoid sau mieloid cu rearanjare 8p11 cunoscută că duce la activarea FGFR1, pe baza evaluării citogenetice de diagnosticare standard efectuate local, înainte de semnarea consimțământului informat pentru acest studiu; speranța de viață de cel puțin 12 săptămâni; Starea de performanță ECOG de la 0 la 2. În plus, sunt eligibili pentru studiu doar subiecții care nu sunt candidați pentru transplant de celule stem sau au recidivat după transplantul de celule stem și perfuzia întârziată de limfocite și care au progresat și nu sunt candidați pentru alte terapii care modifică boala. Toți subiecții recidivați/refractari trebuie să aibă dovezi de boală citogenetică sau hematologică și nu au dovezi de toxicitate reziduală (de exemplu, boala grefă contra gazdă care necesită tratament).

Criteriile cheie de excludere includ primirea prealabilă a unui inhibitor selectiv de FGFR; istoric de tulburare a hemostazei calciului și fosfatului sau dezechilibru mineral sistemic cu calcificare ectopică a țesuturilor moi (excepție: calcificări observate frecvent în țesuturile moi, cum ar fi piele, rinichi, tendoane sau vase din cauza leziunilor, boli și îmbătrânirii, în absența unui dezechilibru mineral sistemic); boală
5 activă a SNC; și utilizarea oricăror inhibitori sau inductori puternici ai citocromului P450 3A4 în decurs de 14 zile sau 5 timpi de înjumătățire (oricare dintre acestea este mai scurt) înainte de prima doză de medicament de studiu. Criteriile cheie suplimentare de excludere includ dovezi actuale de tulburare a corneei/ keratopatie semnificative clinic (inclusiv, dar fără a se limita la keratopatie buloasă/bandă, abraziunea corneei, inflamație/ulcerație și keratoconjunctivită etc.) sau tulburări retiniene (inclusiv, dar fără
10 a se limita la degenerescență maculară/retiniană), retinopatie diabetică, dezlipire de retină etc.) confirmată de examenul oftalmologic.

Programul și procedurile studiului includ vizite de studiu programate regulat la locul clinic, ca parte a unui ciclu de 21 de zile. Vizitele de studiu includ un screening (ziua -28 până la ziua -1); ciclul 1 (zilele 1, 8 și 15 [\pm 3 zile]); cicluri 2+ (ziua 1 [\pm 3 zile]); sfârșitul tratamentului (la întreruperea definitivă
15 a medicamentului studiat); monitorizarea siguranței (30 de zile [+ 5 zile] de la data ultimei doze); starea bolii (urmați subiectul conform standardului de îngrijire până la progresia documentată); și urmărirea supraviețuirii (la fiecare 12 săptămâni). Vizitele de studiu pot include recoltarea de probe pentru chimie, hematologie, coagulare, panou lipidic, monitorizare endocrină și analize de urină. În plus, screeningul hepatitei (serologia) se face la screening, iar testarea de sarcină se face la screening, în ziua 1 a fiecărui
20 ciclu înainte de administrarea dozei și la sfârșitul tratamentului. O probă de aspirat de măduvă osoasă sau sânge periferic este trimisă la laboratorul central pentru confirmarea rearanjamentului FGFR1, precum și la un laborator central de patologie pentru analiză. În plus, locațiile oferă diapozitive și/sau imagini digitizate ale aspiratului de măduvă osoasă la momentul inițial și în momentul obținerii răspunsului și le trimit unui grup central de patologie pentru revizuire. Evaluările evenimentelor adverse, examinările fizice,
25 semnele vitale, ECG-urile, examinările oculare cuprinzătoare, starea performanței ECOG și evaluările răspunsului la boală sunt efectuate de către locația de investigare.

Odată ce eligibilitatea subiectului este confirmată prin laboratorul locației, screening-ul poate începe. Până la 28 de zile sunt permise pentru screening, urmate de tratament continuu în cicluri consecutive de 21 de zile, atâta timp cât subiectul primește beneficii (așa cum este considerat de medicul curant) și nu
30 a îndeplinit niciun criteriu pentru retragerea din studiu. Urmărirea pentru siguranță este de 30 de zile (+ 5 zile) după ultima doză de medicament de studiu. În plus, subiecții sunt urmăriți pentru supraviețuirea globală după întreruperea tratamentului cu medicamentul de studiu. Participarea la studiu este de așteptat să fie în medie de aproximativ 6 luni pentru fiecare subiect individual.

Obiectivul principal al studiului este de a determina rata beneficiului clinic global prin obținerea unuia dintre următoarele: răspuns complet (RC; normalizarea BM (măduvei osoase) și a sângelui periferic și rezoluția completă a EMD (boală extramedulară)), răspuns parțial (PR normalizarea sângelui periferic, rezoluția completă a EMD și reducerea cu 50% a blaștilor BM), răspuns hematologic complet (CHR; normalizarea sângelui periferic); răspunsul citogenetic, răspunsul măduvei sau beneficiul clinic (răspunsul eritroid, răspunsul trombocitelor, răspunsul neutrofilelor, răspunsul eozinofilelor și/sau răspunsul EMD).
40 Un răspuns complet al măduvei este definit ca fiind criteriile măduvei necesare pentru un răspuns complet fără normalizarea sângelui periferic. Un răspuns parțial al măduvei este definit ca o reducere de 50% a blaștilor BM, dar rămânând $> 5\%$, sau o reducere a gradului fibrozei reticulinei față de valoarea inițială la ≥ 2 evaluări BM distanțate la ≥ 2 luni, dacă nu există un exces de blaști la momentul inițial. Un răspuns citogenetic complet (CCyR) este definit ca 0% metafaze translocate 8p11 sau FISH. Un răspuns citogenetic
45 parțial (PCyR) este definit ca o scădere $\geq 50\%$ față de valoarea inițială în metafazele translocate 8p11 sau FISH.

Obiectivele secundare includ durata răspunsului/beneficiului; supraviețuire fără progresie; supraviețuirea globală; și siguranța și tolerabilitatea, așa cum sunt evaluate prin evaluarea frecvenței, duratei și severității evenimentelor adverse (prin revizuirea rezultatelor examinărilor fizice, modificări ale
50 semnelor vitale și electrocardiografe și prin evaluări clinice de sânge și urină). Obiectivele exploratorii includ parametrii PK ai populației, profilarea moleculară a tumorii și a expresiei genice; profilarea moleculară și a expresiei genelor din sângele periferic, nivelurile de biomarker de citokine și plasmă la momentul inițial și modificări odată cu tratamentul; și evaluarea calității vieții (Chestionar Core 30 privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru cercetare și tratament al cancerului și Formular de evaluare
55 a simptomelor neoplasmelor mieloproliferative).

Aproximativ 46 de subiecți sunt planificați pentru analiza finală a obiectivului primar al ratei globale de beneficii clinice. Cu ratele presupuse de 35% pentru intervenție, o dimensiune a eșantionului de 46 de subiecți ar oferi probabilitate $> 80\%$ de a avea un interval de încredere de 95% cu o limită inferioară de $> 15\%$ presupunând o pierdere de 10% la urmărire.

Rata generală a beneficiului clinic, definită ca proporția de subiecți care obțin CR, PR, răspuns citogenetic, CHR, răspuns în măduvă sau beneficiu clinic, va fi estimată cu 95% CI. Supraviețuirea fără progresie, durata răspunsului/beneficiului și supraviețuirea globală vor fi analizate prin metoda Kaplan-Meier.

5

Date preliminare

Următoarele date preliminare sunt extrase de la un total de 14 pacienți. Un pacient nu a avut rearanjarea FGFR 8p11 cunoscută a conduce la activarea FGFR1 și a fost exclus din analiza eficacității. Pacienții au primit o medie de 6 cicluri de Compus 1 (interval: 2-25 de cicluri). Disponerea pacientului în cohortă este rezumată în Tabelul 50 de mai jos.

10

Tabelul 50. Dispoziția pacientului

| | |
|--------------------------|----|
| Pacienți înscriși | 14 |
| Pacienți Tratați | 14 |
| Tratament în curs | 6 |
| Tratament Întrerupt | 8 |
| Motiv pentru întrerupere | |
| Punte la HSCT | 3 |
| Evenimente adverse | 2 |
| Boală progresivă | 3 |

Un rezumat al datelor demografice și caracteristicilor bolii la pacienții tratați este prezentat în Tabelul 51 mai jos.

15

Tabelul 51. Datele demografice de bază și caracteristicile bolii (N = 14)

| | |
|---|--------------|
| Vârsta, mediană (interval), ani | 61,5 (39-78) |
| Sex, n (%) | |
| Masculin | 7 (50) |
| Feminin | 7 (50) |
| Caracteristici MLN , n (%) ^a | |
| MLN | 3 (21) |
| MLN + limfom | 2 (14) |
| MLN + sarcom mieloid | 3 (21) |
| MLN fază blast | 5 (36) |
| Înainte de terapii, median (interval), n ^b | 2 (0-4) |
| ECOG PS | |
| 0 | 5 (36) |
| 1 | 8(57) |
| 2 | 1 (7) |

^a Un pacient din grupul MLN nu a avut rearanjare 8p11 *FGFR1* cunoscută a conduce la activitate *FGFR1* și au fost excluși de la analiza eficacității dar a fost inclus în analiza siguranței

^b Un pacient a fost identificat ca neavând o terapie primită anterioară

Răspunsurile clinice și citogenetice pentru pacienții tratați sunt prezentate mai jos în Tabelul 52.

Tabelul 52. Răspunsuri clinice și citogenetice

| Vârsta/ Sex | Boală | Partener de fuziune ^a | Terapie anterioară | Răspuns Clinic ^b | Răspuns în EMD | Răspuns Citogenetic ^c |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| 48 F | MLN | BCR | HU | CR | - | CCyR |
| 39 F | MLN (aCML) | BCR | HU, ponatinib | CR | - | PCyR |
| 66 F | MLN splenomegalie | +TPR și ZMYM2 | HU | CR | - | PCyR |
| 71 M | MLN + EMD (limfom ^d) | ZMYM2 | Hiper CVAD, steroidi | CR | - | CCyR |
| 50 M | MLN + EMD (limfom) | ZMYM2 | CHOEP | CR | CR | CCyR |
| 78 F | MLN + EMD (sarcom mieloid) | ZMYM2 | MITOFLAG, dauno | PR | SD | PCyR |

| | | | | | | |
|-------------|---------------------------------|--------|--------------------------------------|--|-----------|------------------|
| 63 M | MLN + EMD (sarcom mieloid) | ZMYM2 | Nici unul | PR | PD | CCyR |
| 60 M | MLN + EMD (sarcom mieloid) | ZMYM2 | FLAI | PR | PD | CCyR |
| 68 F | fază blastică MLN (limfoidă) | BCR | NILG-ALL, Blina, HU, MTX-Ara-C | PD (Criză- blastică mieloidă) | - | Nici unul |
| 67 M | fază blastică MLN (limfoidă) | BCR | HU, HSCT | CR | - | PCyR |
| 46 F | fază blastică MLN (limfoidă) | ZMYM2 | R-IEV, FLA, ponatinib | CR | - | CCyR |
| 51 M | fază blast MLN (mieloid) | BCR | CLAG-M | PR | - | Nici unul |
| 41 F | fază blastică MLN (mieloidă) | TRIM24 | 3+7, MEC, FLAI, AraC | SD | - | Nici unul |

CBC = hemoleucogramă completă; NGS = secvențiere de generație următoare; PD = boală progresivă; SD = boală stabilă

^a Partenerii de fuziune enumerați au fost determinați prin NGS retrospectiv și nu au fost utilizați pentru a evalua eligibilitatea pacientului

^b CR: măduvă osoasă (BM) cu <5% blaști și celularitate normală, CBC normal, rezoluție completă a EMD; PR, la fel ca CR, cu excepția reducerii cu 50% a blaștilor BM (și a echivalențelor de blaști), dar cu <5% fibroză și displazie rămase. ^c CCyR: 0% metafaze anormale; PCyR: scăderea metafazelor anormale ≥ 50%. ^d Nu este prezent la momentul inițial.

5

Un rezumat al răspunsurilor clinice și citogenetice este de asemenea prezentat în Figura 82. 11 din 13 (85%) pacienți evaluabili au obținut răspuns clinic, inclusiv răspunsuri clinice și citogenetice, așa cum se arată mai jos în Tabelul 53.

Tabelul 53. Cele mai bune răspunsuri

| Cele mai bune Răspunsuri | ORR | CR (n) | PR(n) |
|--------------------------------------|-----|--------|-------|
| Răspunsuri Clinică ^a | 85% | 7 | 4 |
| Răspunsuri Citogenetice ^b | 77% | 6 | 4 |

^a CR, măduvă osoasă cu < 5% blaști și celularitate normală, CBC normal, rezoluție completă a EMD; PR, la fel ca CR, cu excepția reducerii cu 50% a blaștilor de măduvă osoasă (și a echivalențelor blaștilor), dar cu < 5% fibroză și displazie rămase.

^b CCyR, 0% metafaze anormale; PCyR, scăderea cu ≥50% a metafazelor anormale

10

Figurile 83 și 84 arată o scanare PET inițială a unui pacient cu mieloproliferare și limfom limfoblastic T (TLL) înainte (Figura 83) și după (Figura 84) tratamentul cu Compusul 1. Pacientul a fost un bărbat de 50 de ani, prezentat cu mieloproliferare și TLL, care a primit chimioterapie CHOEP (chimioterapie cu ciclofosamidă, doxorubicină, etoposidă, vincristină și prednison) fără răspuns. Pacientul prezenta limfadenopatie para-aortică și splina mare. Citogenetica lui arată fuziunea ZMYM2-FGFR1. După dozarea zilnică cu 13,5 mg de Compus 1 (2 săptămâni, 1 săptămână de pauză), pacientul a obținut o remisiune citogenetică completă și o remisiune completă a ganglionilor limfatici prin scanare PET la 4 luni (începutul ciclului 6). În plus, splenomegalia s-a rezolvat. Pacientul a continuat tratamentul după mai mult de 1,5 ani cu efecte secundare minime.

15

Siguranță și toleranță

Compusul 1 a fost în general bine tolerat. Cel mai frecvent eveniment advers asociat tratamentului (TRAE) au fost hiperfosfatemia (n = 9; 64%; tratată cu dietă și lianți de fosfat), diareea (n = 5; 36%), alopecia (n = 4; 29%), creșterea în sânge a fosfatazei alcaline (n = 3, 21%), dispepsie și oboseală și stomatită (n = 2; 14% fiecare). Trei pacienți au avut TRAE de gradul 3: diaree (n = 1; a dus la reducerea dozei); leucopenie (n = 1); și creșterea fosfatazei alcaline (n = 1; a condus la întreruperea Compusului 1). Doi pacienți au avut TEAE fatale fără legătură cu tratamentul. Un pacient a murit din cauza insuficienței multiorganice și a progresiei bolii. Un pacient a murit din cauza cloromului, sarcomului mieloid și șocului septic.

20

Concluzie

Compusul 1 a prezentat activitate clinică și citogenetică. Rata de răspuns clinic a fost de 65%

25

30

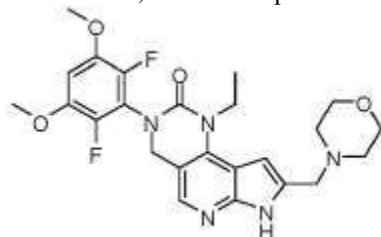
(CR la 7 pacienți și PR la 4 pacienți). Rata principală de răspuns citogenetic a fost de 77% (CCyR la 6 pacienți și PCyR la 4 pacienți). Compusul 1 a fost în general bine tolerat de către pacienții din studiu.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- LIPIKA GOYAL ET AL: "Polyclonal Secondary FGFR2 Mutations Drive Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Cholangiocarcinoma", *CANCER DISCOVERY*, vol. 7, no. 3, 29 December 2016 (2016-12-29), US, pages 252 - 263, XP055422791, ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1000
- WO-A2-2007/134259
- JAIN APURVA: "Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype", *JCO PRECISION ONCOLOGY*, 17 January 2018 (2018-01-17), XP055833612, Retrieved from the Internet <URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.17.00080> [retrieved on 20210820], DOI: 10.1200/PO.17.00080
- WO-A2-2014/007951
- JACKSON C C ET AL: "8p11 myeloproliferative syndrome: a review", *HUMAN PATHOLOGY*, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 41, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 461 - 476, XP026975482, ISSN: 0046-8177, [retrieved on 20100318]
- MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", *TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY*; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163 - 208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, [retrieved on 19990226], DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5
- TIMO HEINRICH ET AL: "Fragment-Based Discovery of New Highly Substituted 1 H -Pyrrolo[2,3- b]- and 3 H -Imidazo[4,5- b]-Pyridines as Focal Adhesion Kinase Inhibitors", *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 56, no. 3, 8 January 2013 (2013-01-08), US, pages 1160 - 1170, XP055543295, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3016014
- BAZYL' I T ET AL: "The selective ortho-methoxylation of pentafluorobenzoic acid - a new way to tetrafluorosalicic acid and its derivatives", *JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY*, ELSEVIER, NL, vol. 94, no. 1, 11 February 1999 (1999-02-11), pages 11 - 13, XP004159035, ISSN: 0022-1139, DOI: 10.1016/S0022-1139(98)00316-9

(57) Revendicări:

1. Un compus pentru utilizare în tratarea neoplasmelor mieloid/limfoide la un pacient care are nevoie de aceasta, în care compusul este Compusul 1 având formula:



Compus 1.

în care neoplasmul mieloid/limfoid este sindrom mieloproliferativ 8p11.

2. Compusul pentru utilizare conform revendicării 1, în care neoplasmul mieloid/ limfoid este asociat cu eozinofilie.

3. Compusul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-2, în care Compusul 1 este administrat oral.

4. Compusul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-3, în care Compusul 1 este administrat o dată pe zi.

5. Compusul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 5 mg până la aproximativ 20 mg.

6. Compusul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 10 mg până la aproximativ 15 mg.

7. Compusul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 13,5 mg.

8. Compusul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-7, în care Compusul 1 este administrat ca tabletă.

9. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, în care tableta cuprinde aproximativ 1 mg până la aproximativ 10 mg de Compus 1.

10. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, în care tableta cuprinde aproximativ 1 mg până la aproximativ 5 mg de Compus 1.

11. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, în care tableta cuprinde aproximativ 2 mg sau aproximativ 4,5 mg de Compus 1.

12. Compusul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-11, în care Compusul 1 este administrat într-un regim de dozare de 21 de zile, în care regimul de dozare de 21 de zile cuprinde:

(a) o primă perioadă în care Compusul 1 este administrat o dată zilnic timp de 14 zile; și (b) o a doua perioadă în care Compusul 1 nu este administrat timp de 7 zile.

13. Compusul pentru utilizare conform revendicării 12, în care:

(a) Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 5 mg până la aproximativ 20 mg în timpul primei perioade; sau

(b) Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 10 mg până la aproximativ 15 mg în timpul primei perioade; sau

(c) Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 13,5 mg în timpul primei perioade; sau

(d) Compusul 1 este administrat într-o doză zilnică de aproximativ 9 mg în timpul primei perioade.

FIG. 1

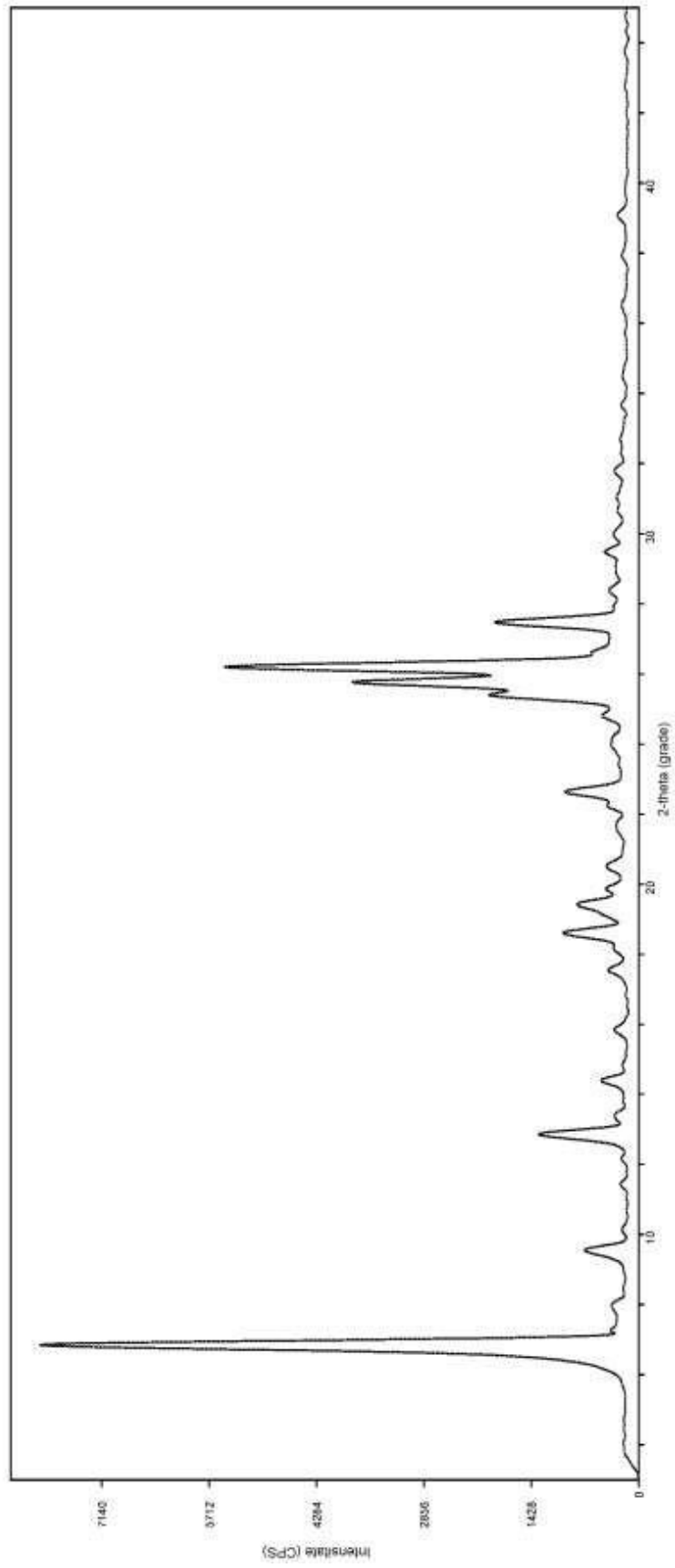


FIG. 2

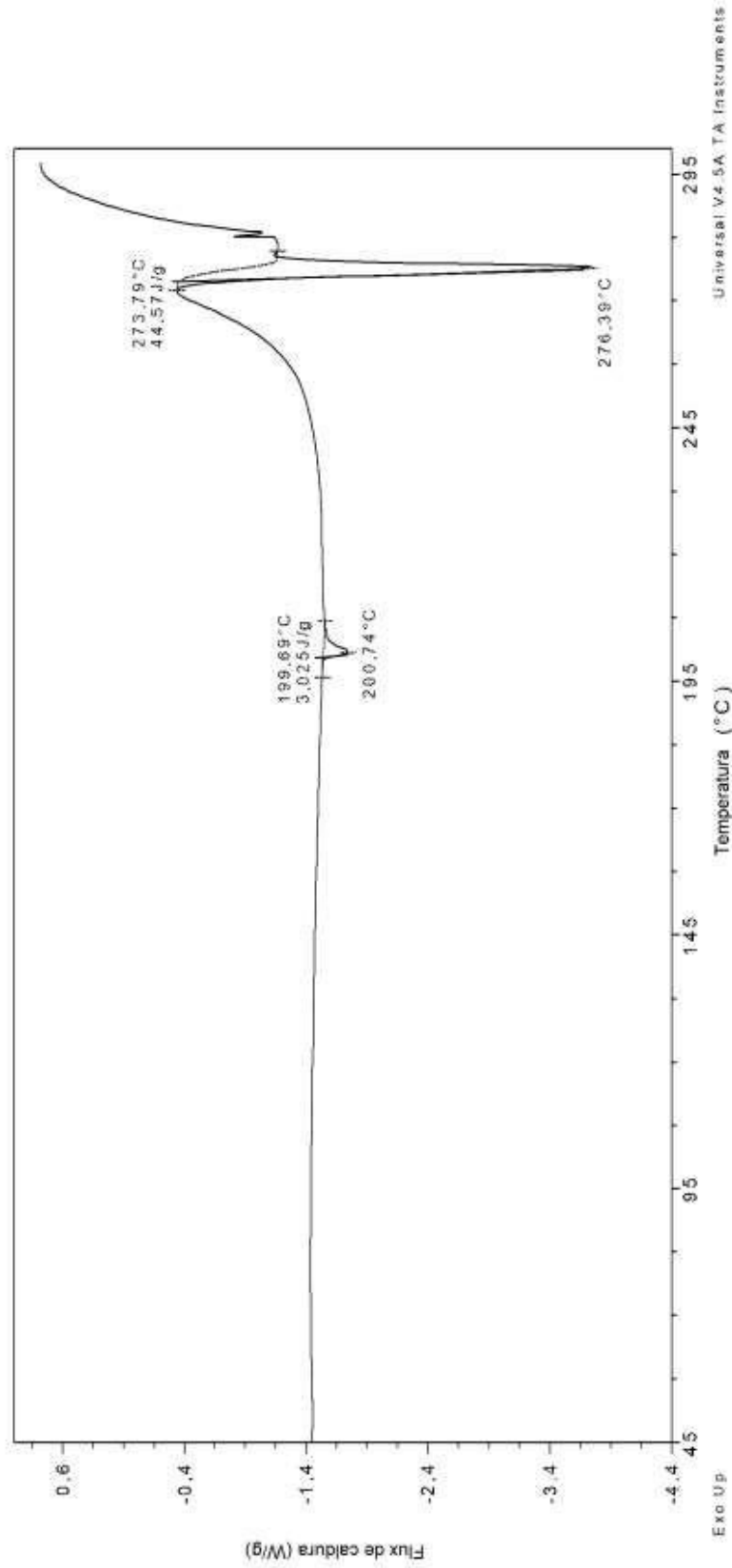


FIG. 3

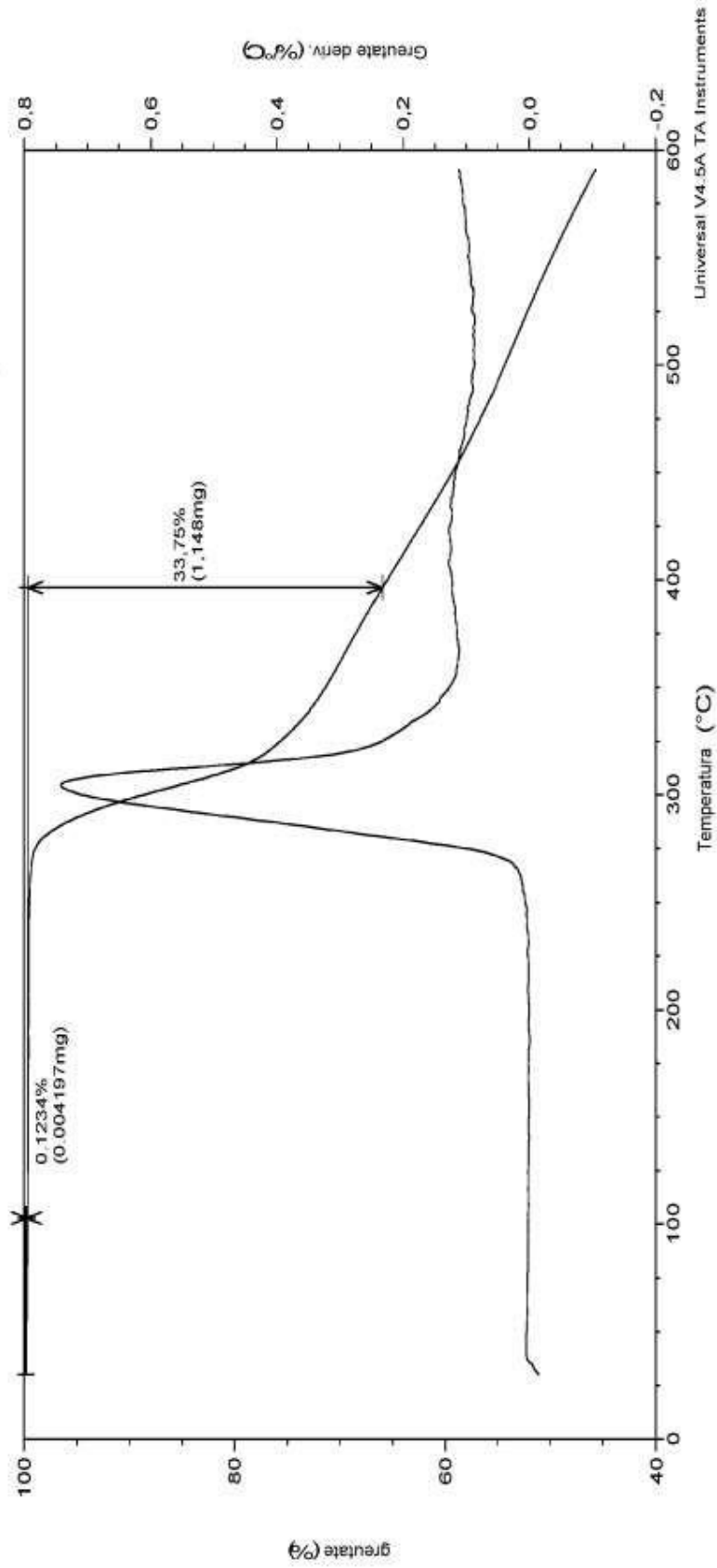


FIG. 4

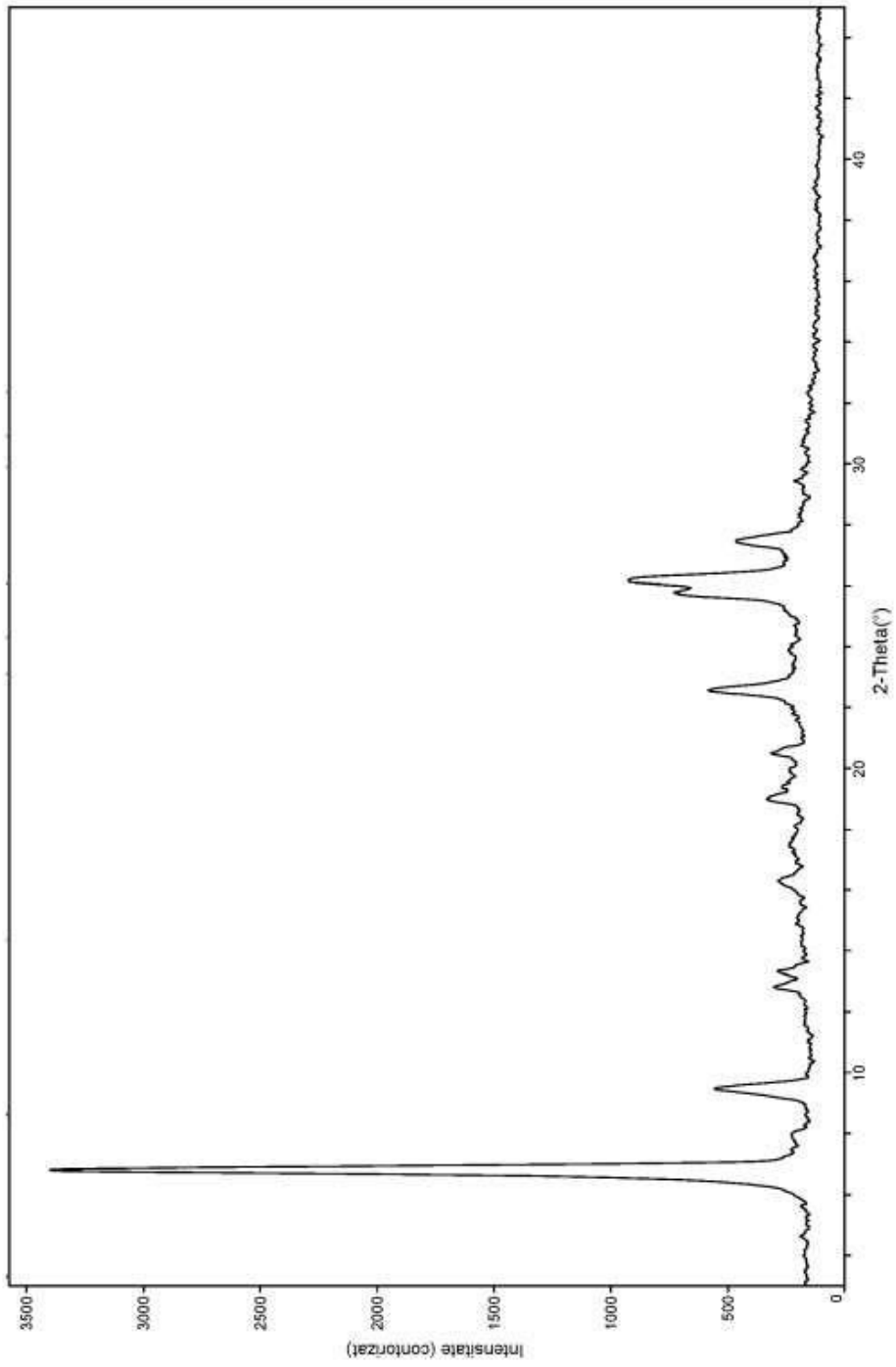


FIG. 5

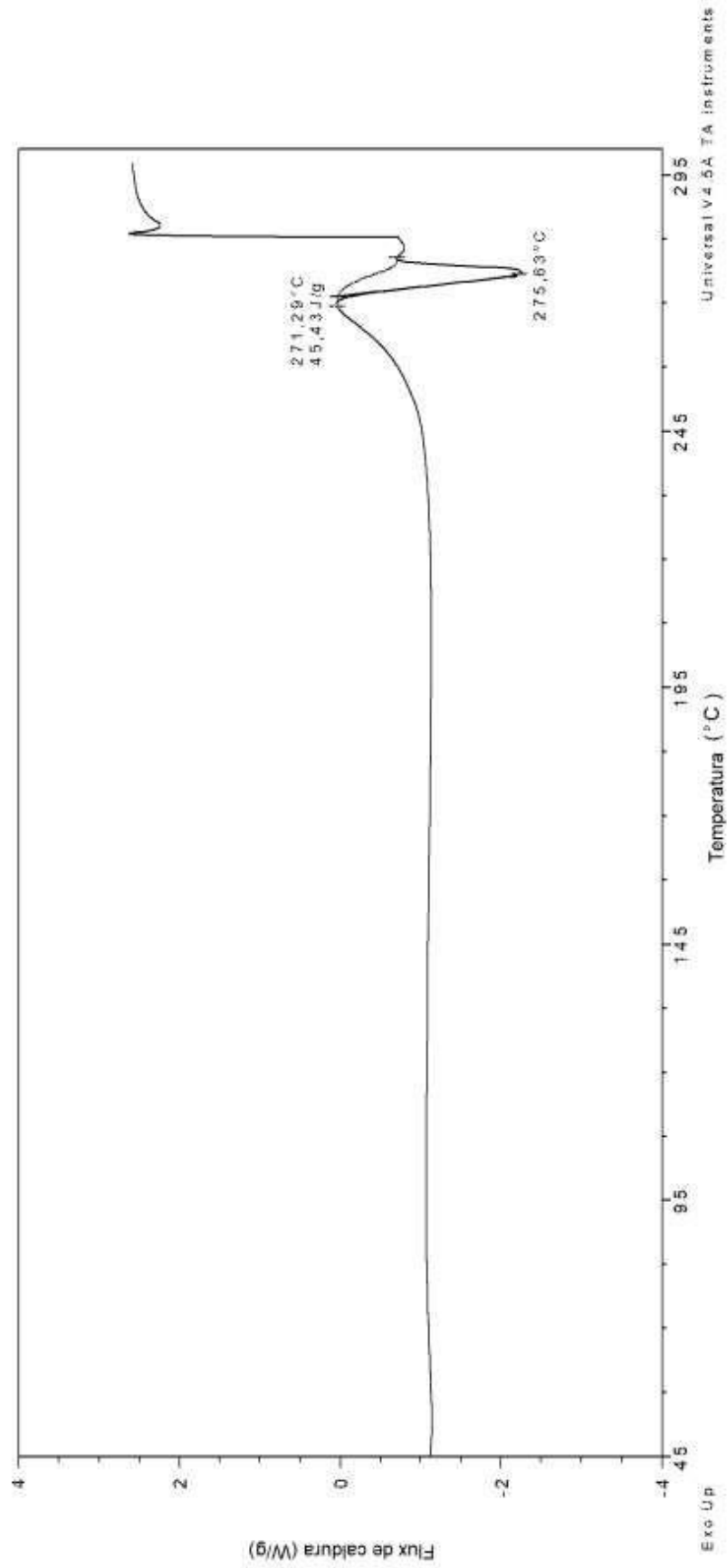


FIG. 6

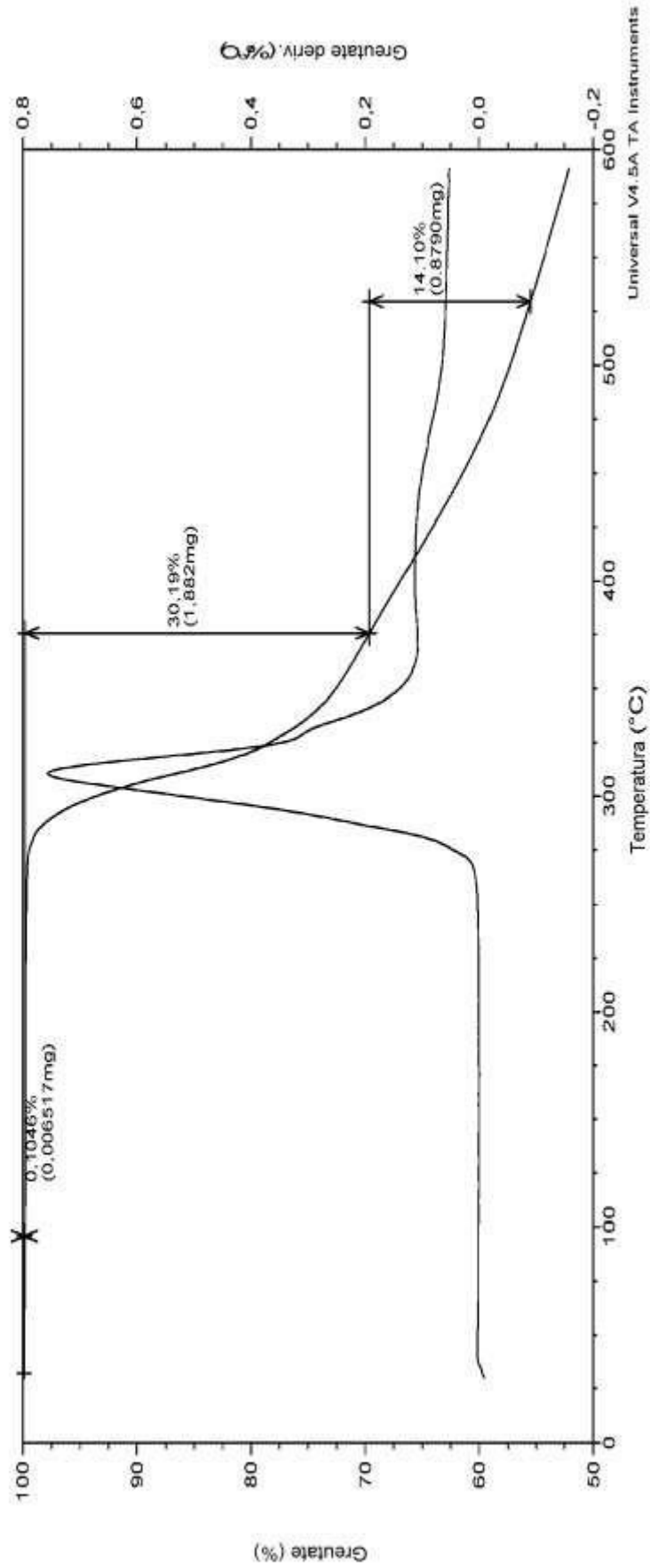


FIG. 7

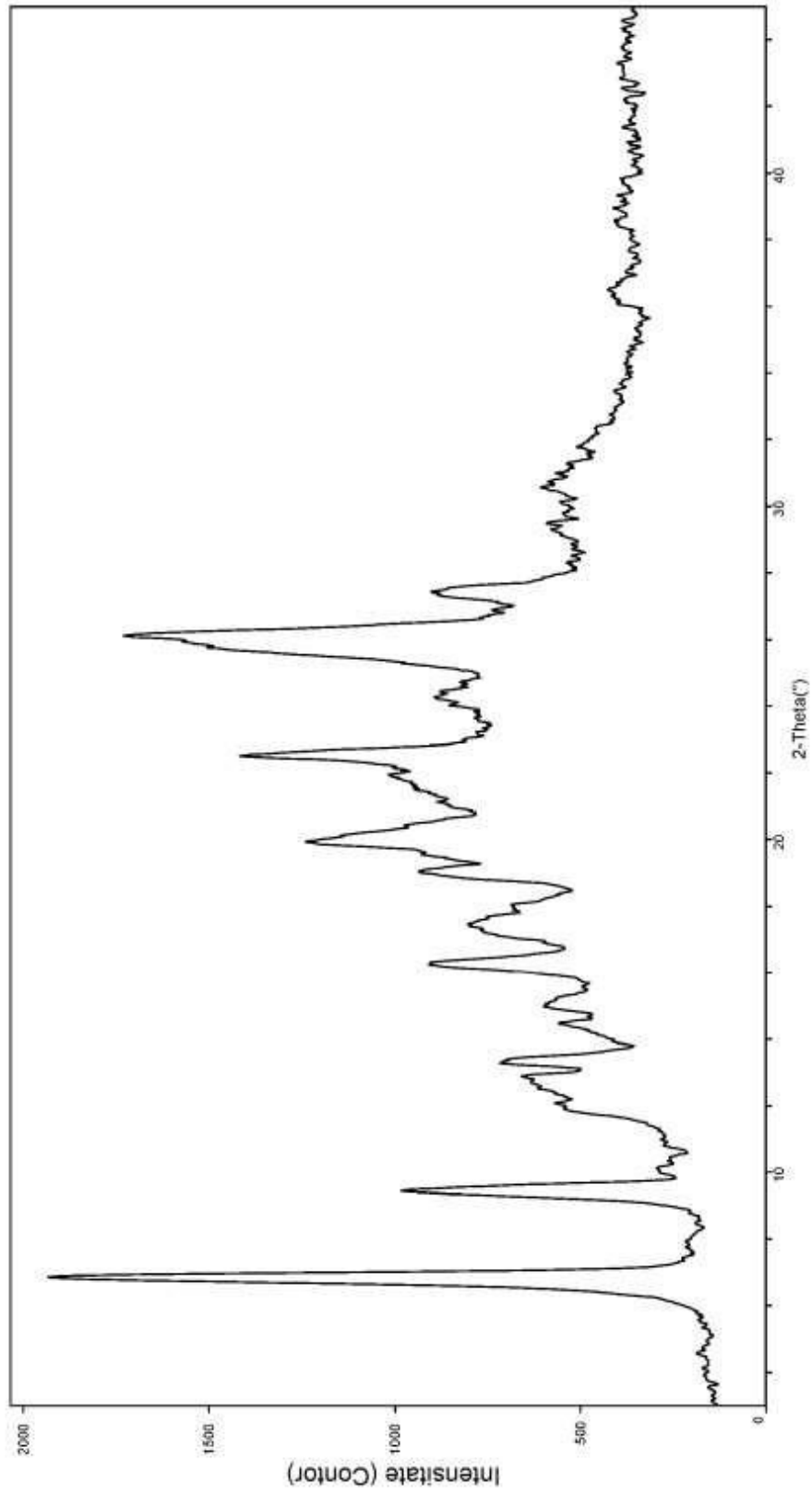


FIG. 8

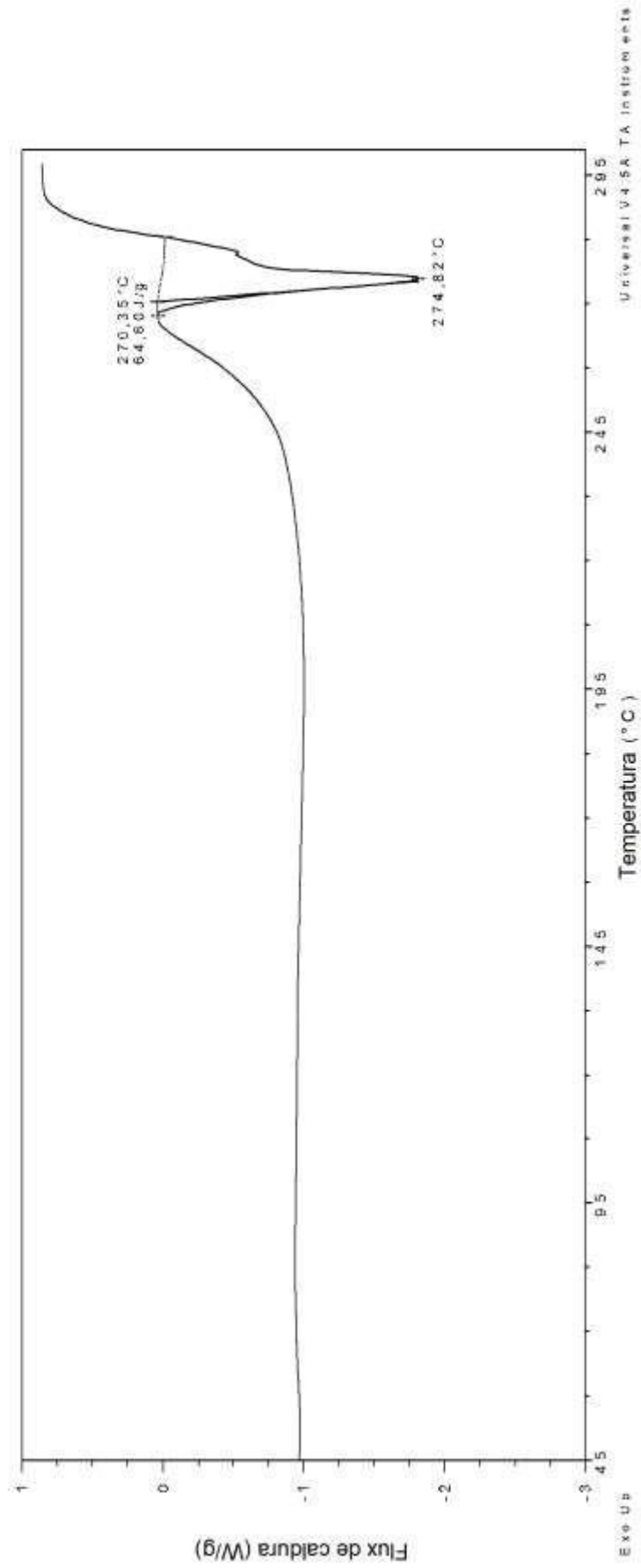


FIG. 9

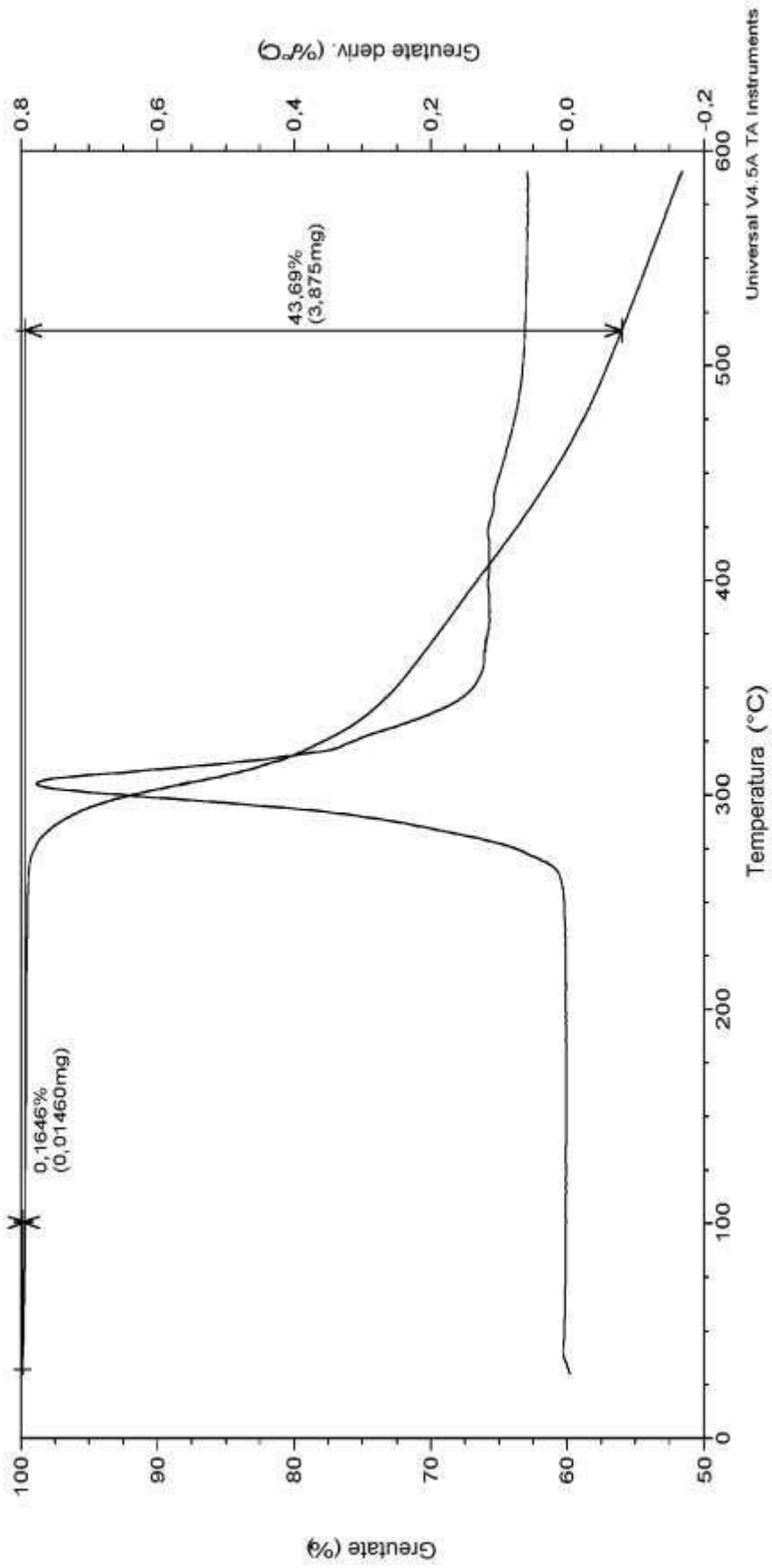


FIG. 10

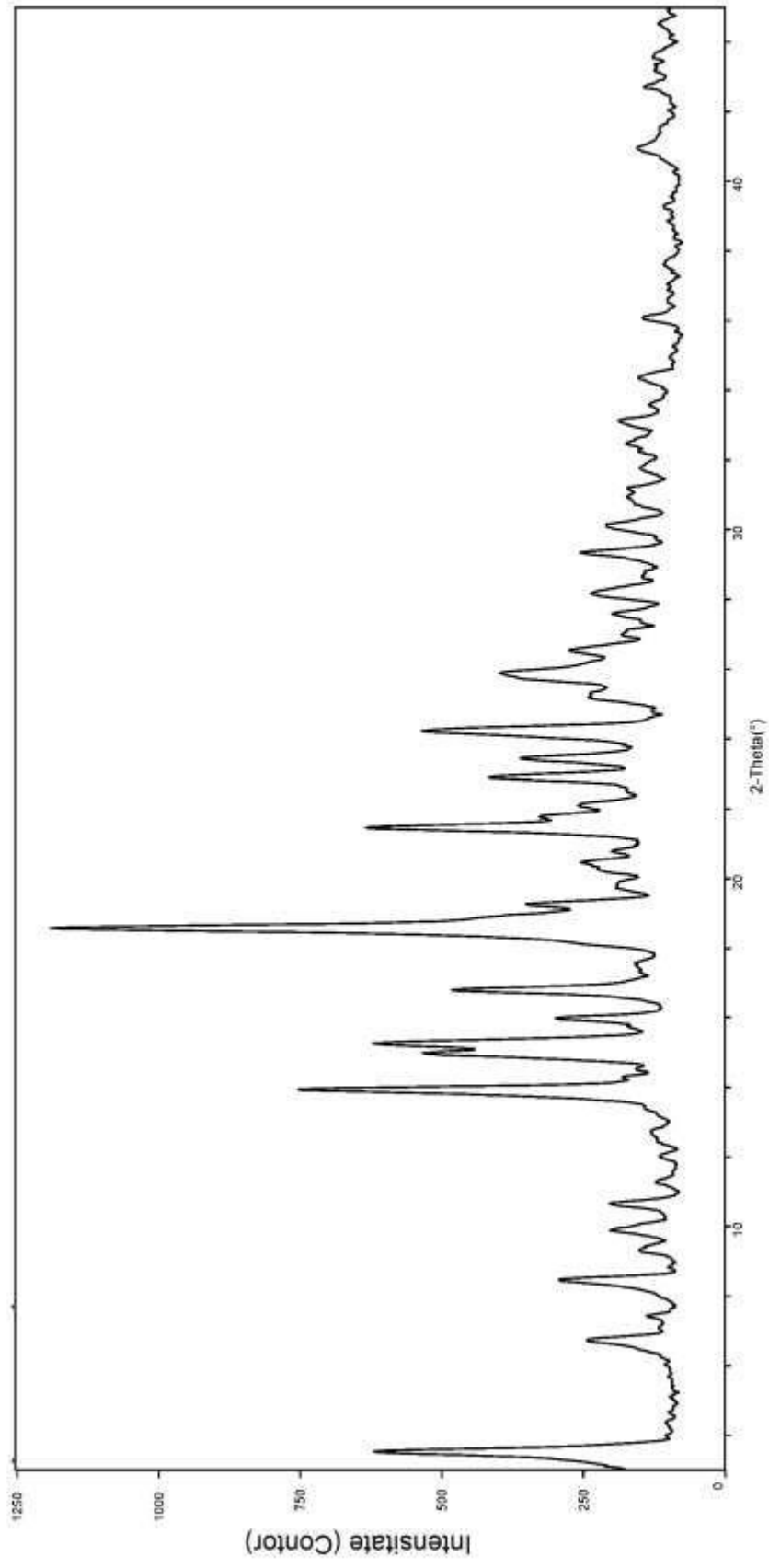


FIG. 11

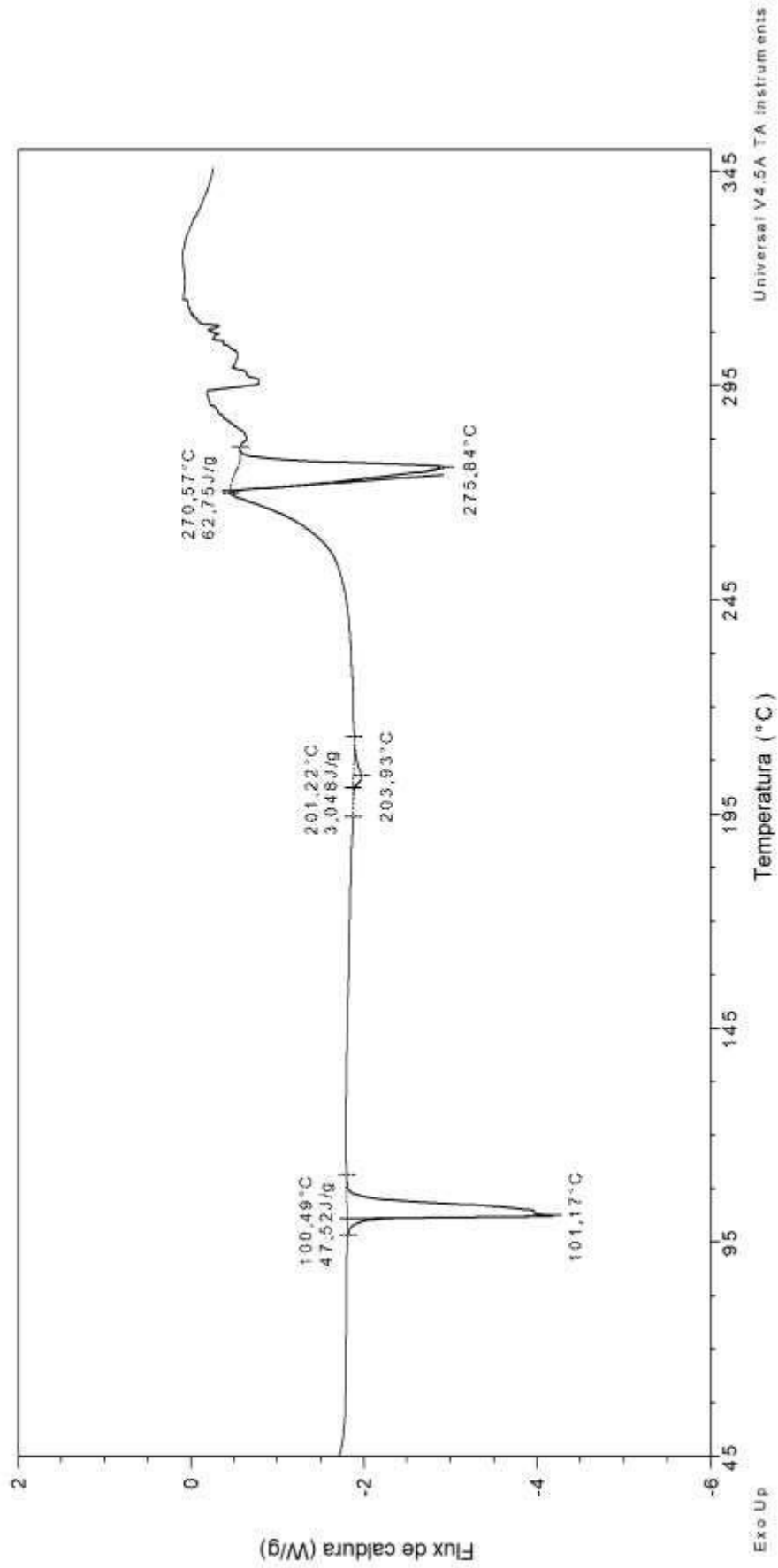


FIG. 12

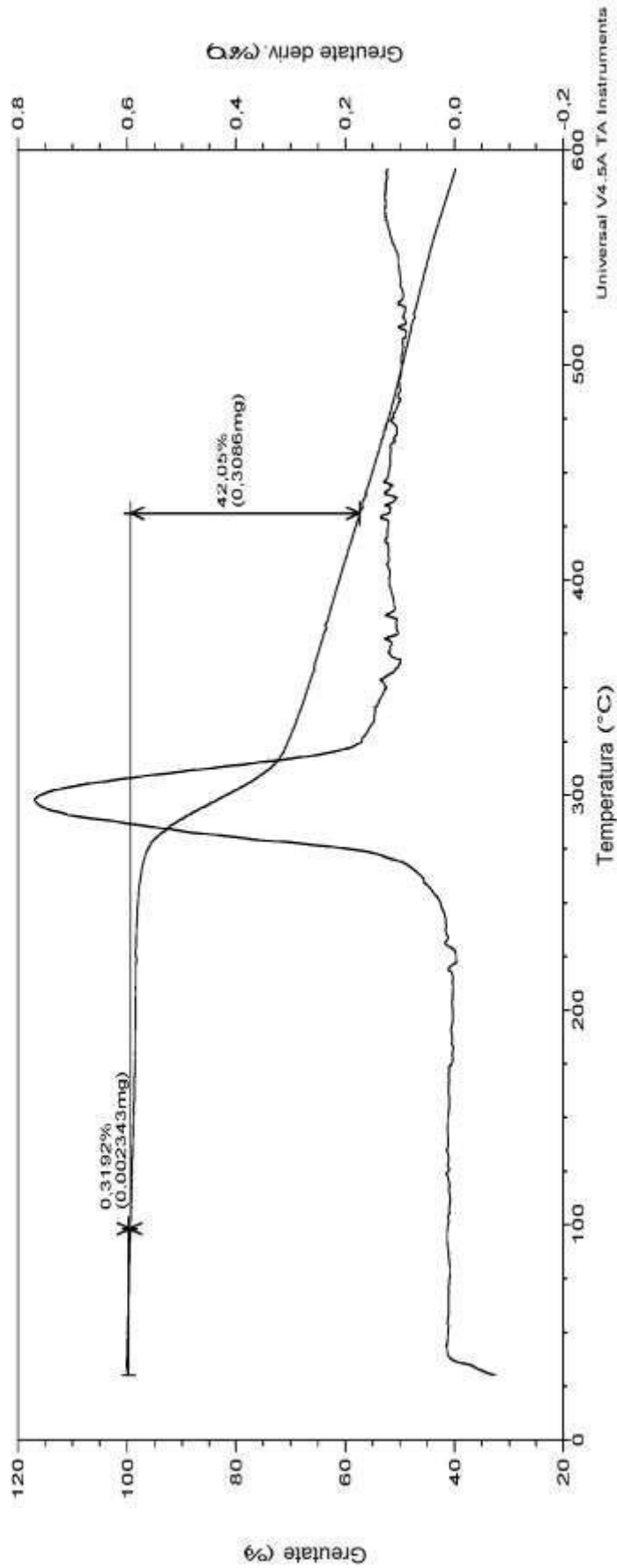


FIG. 13

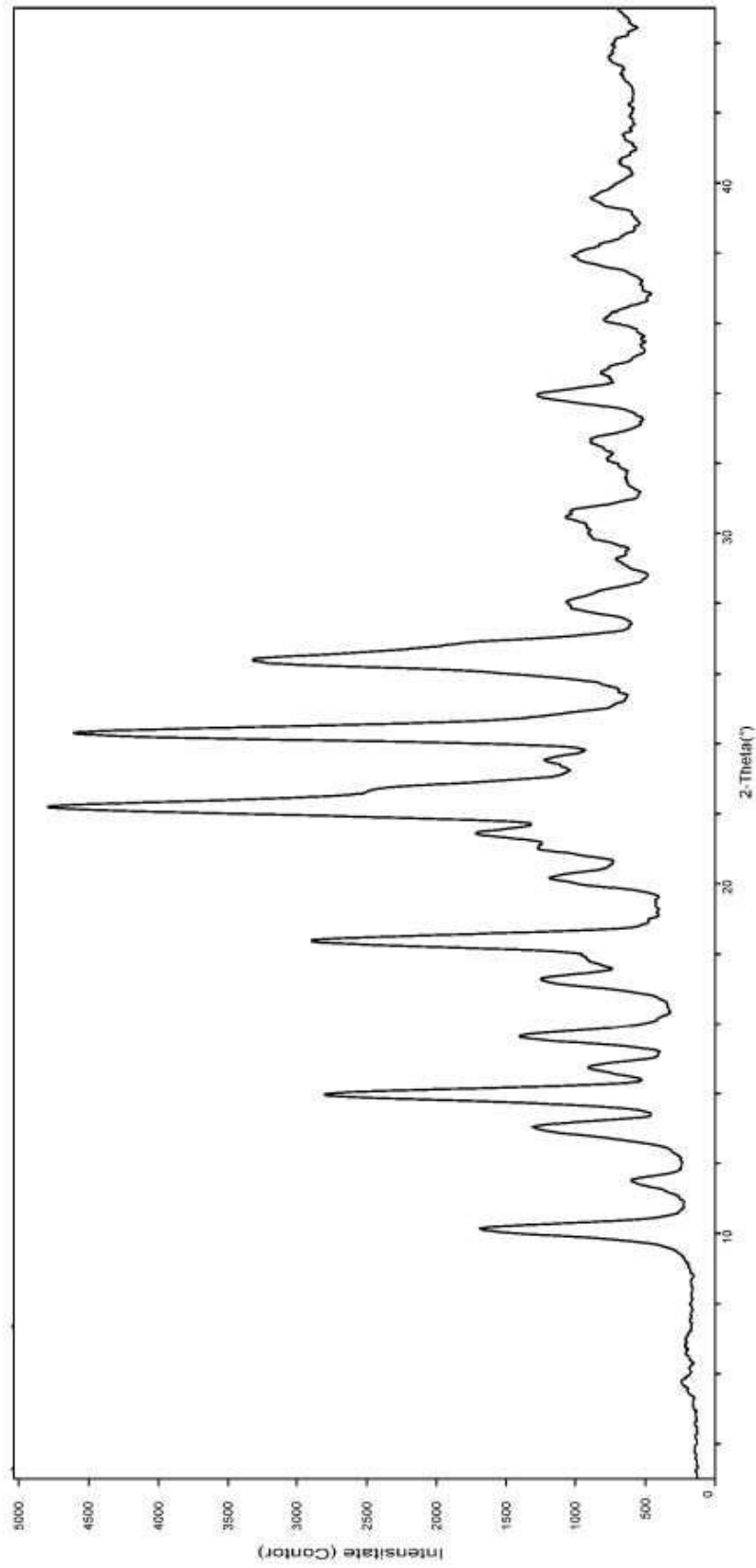


FIG. 14

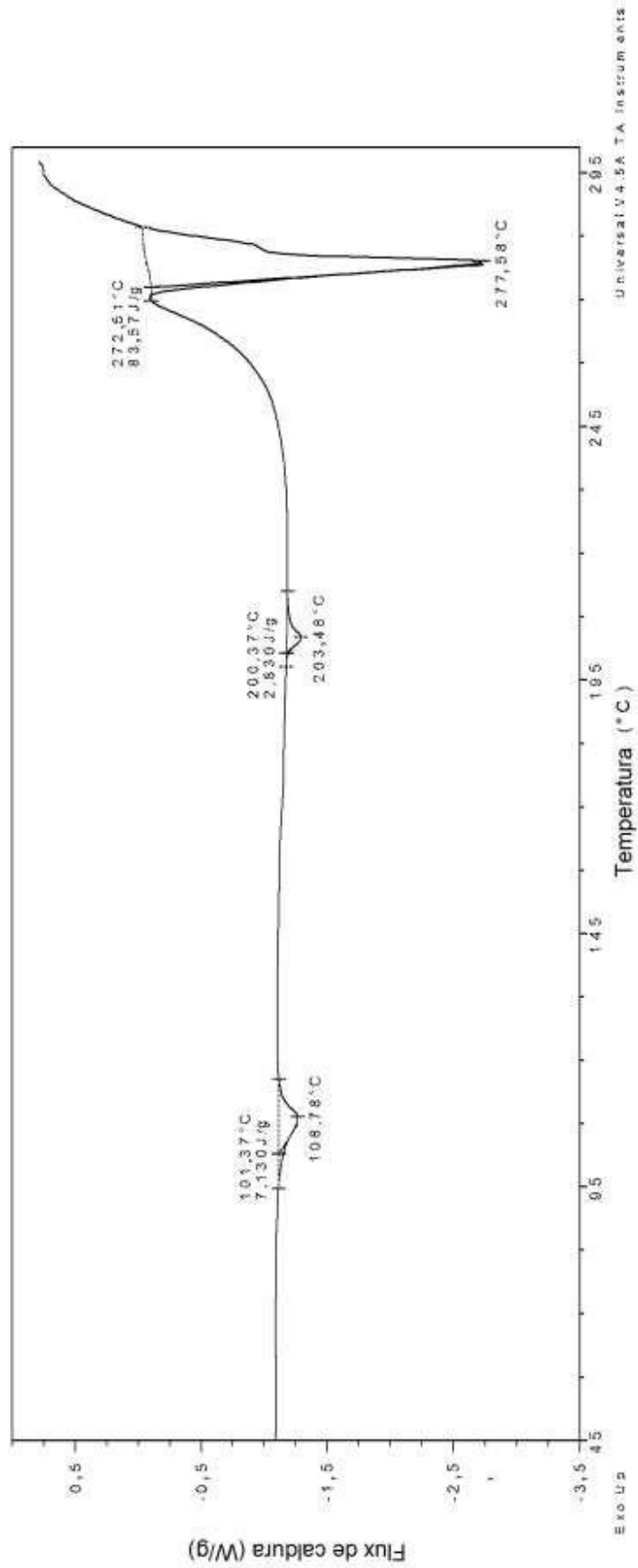


FIG. 15

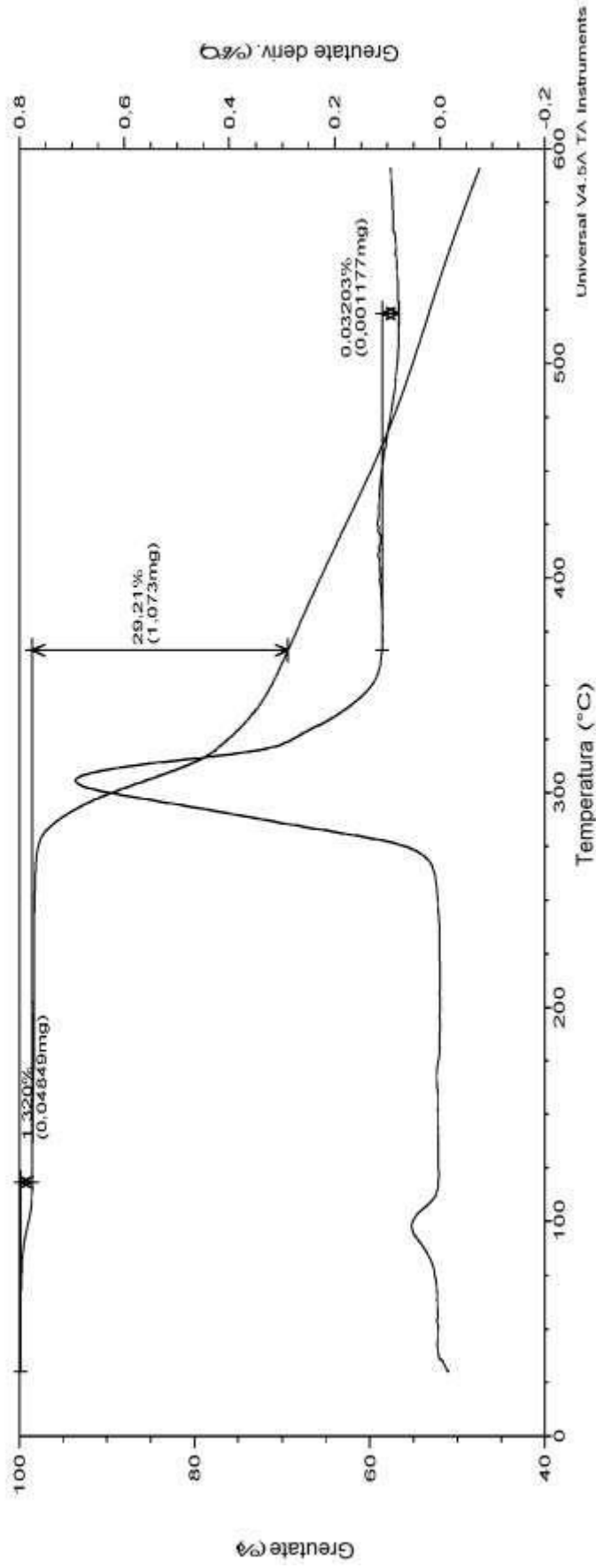


FIG. 16

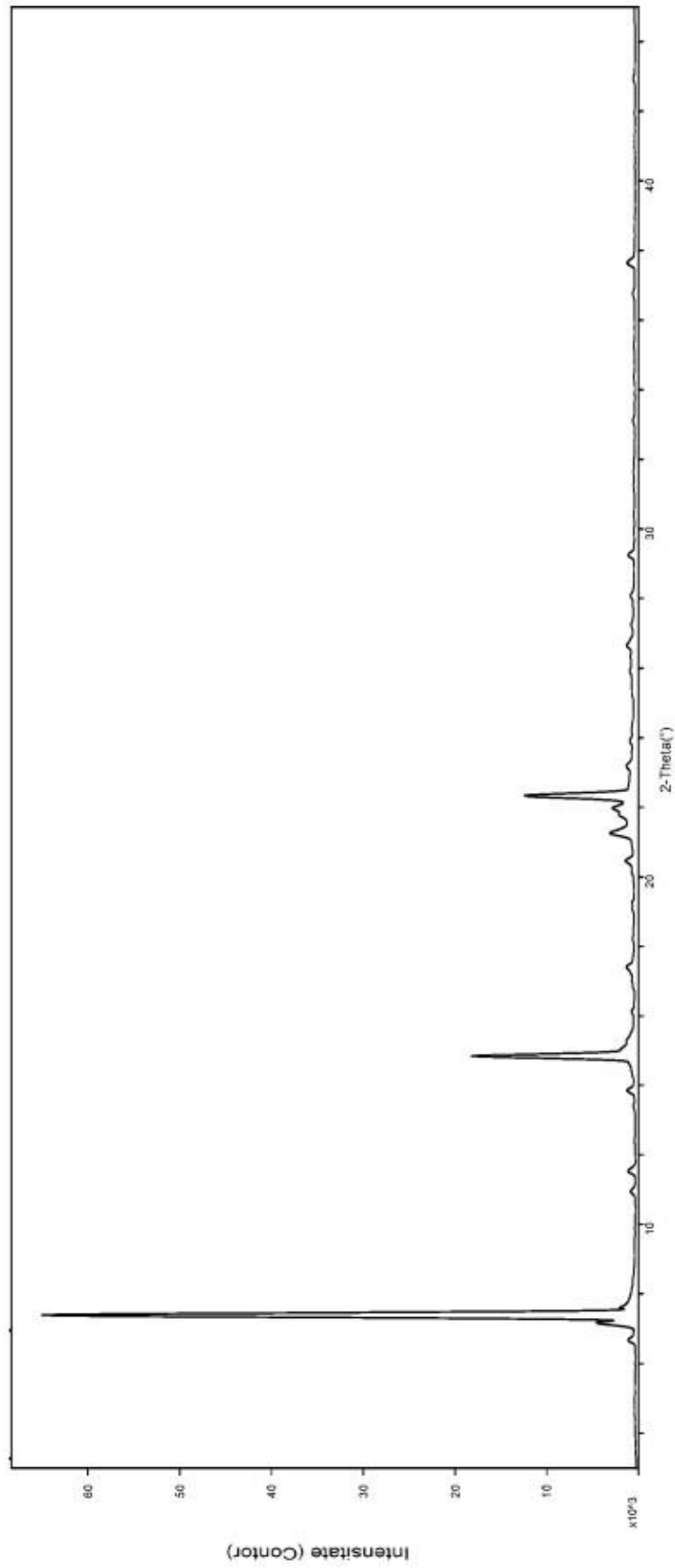


FIG. 17

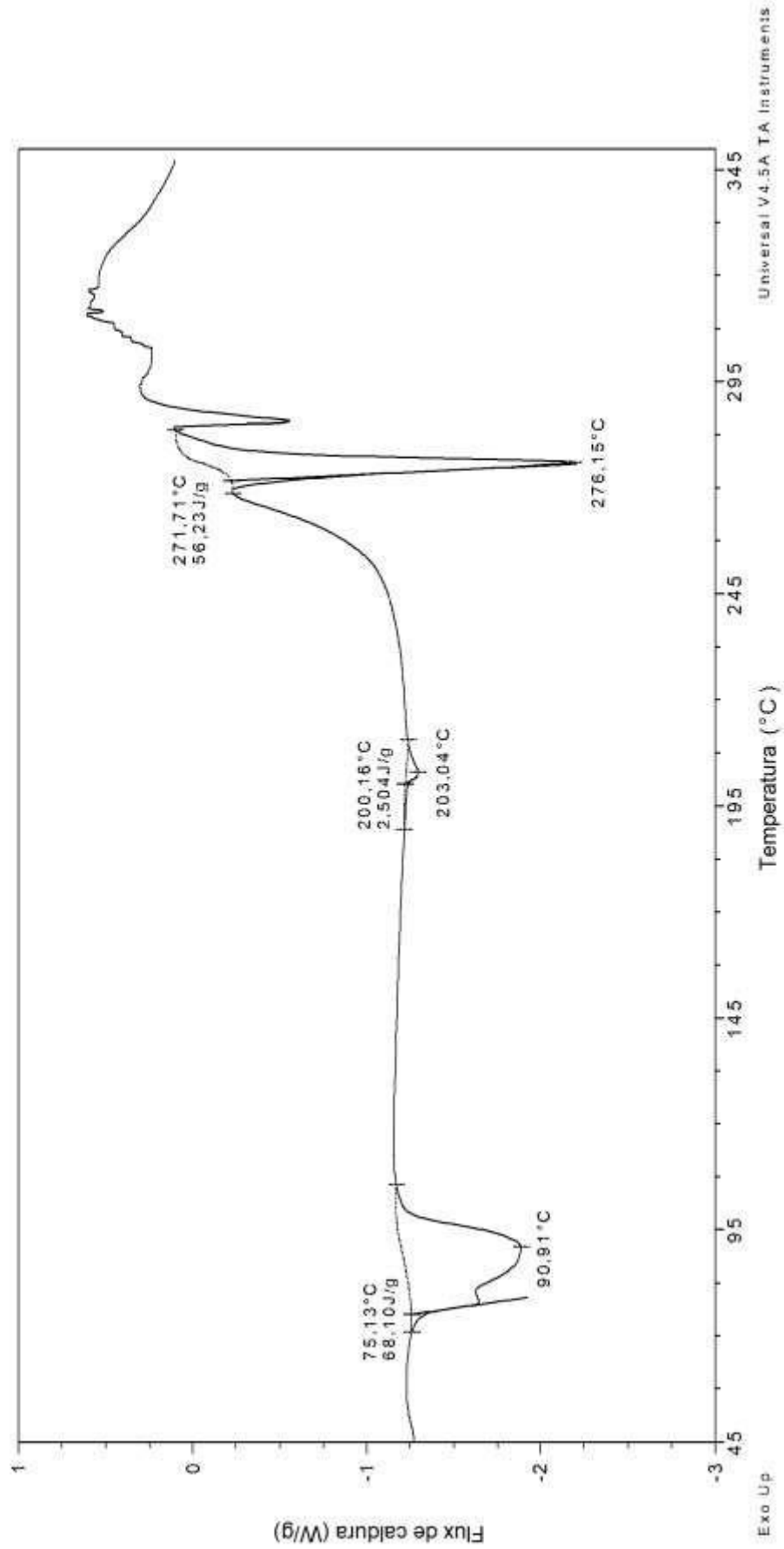


FIG. 18

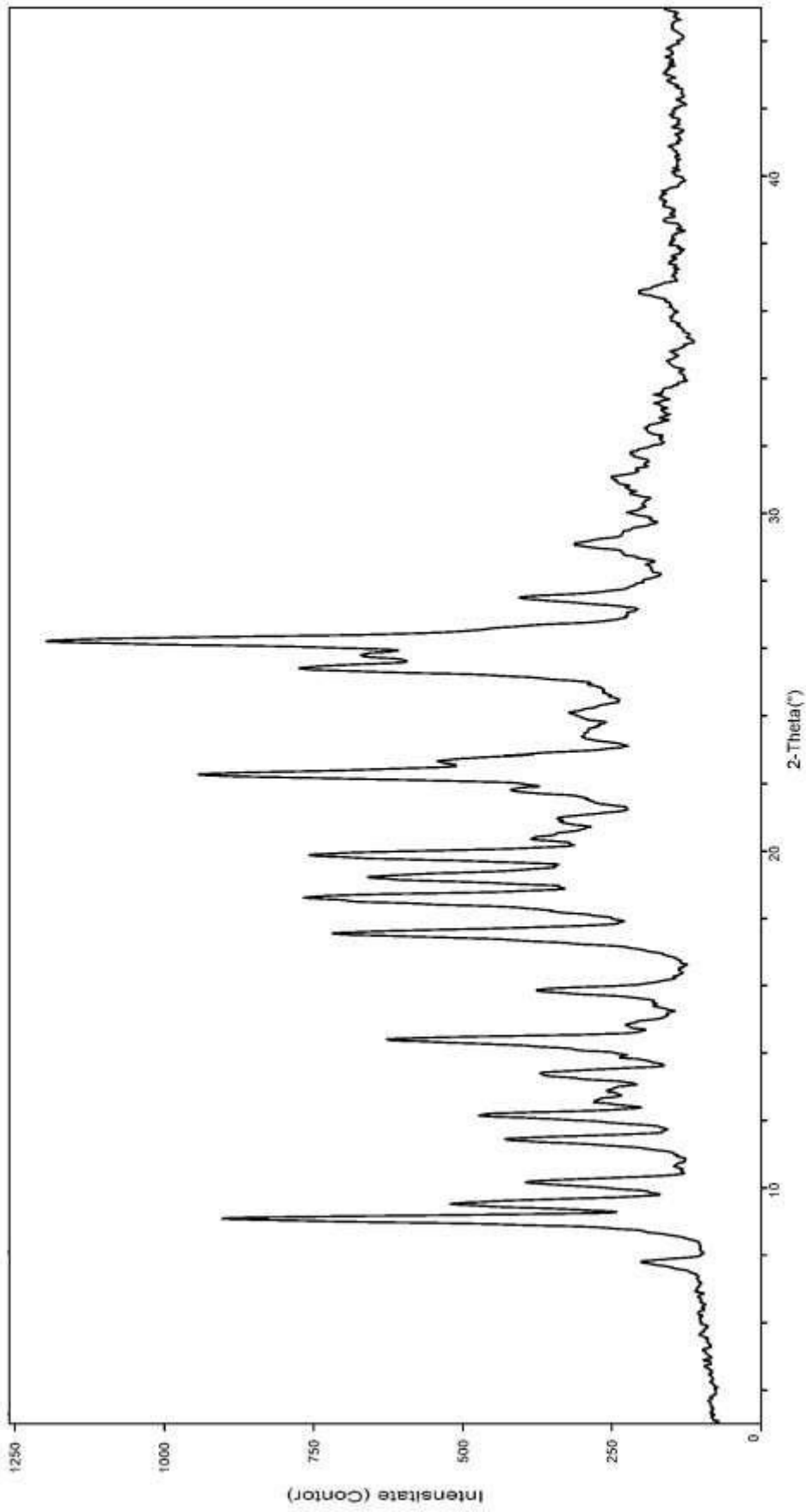


FIG. 19

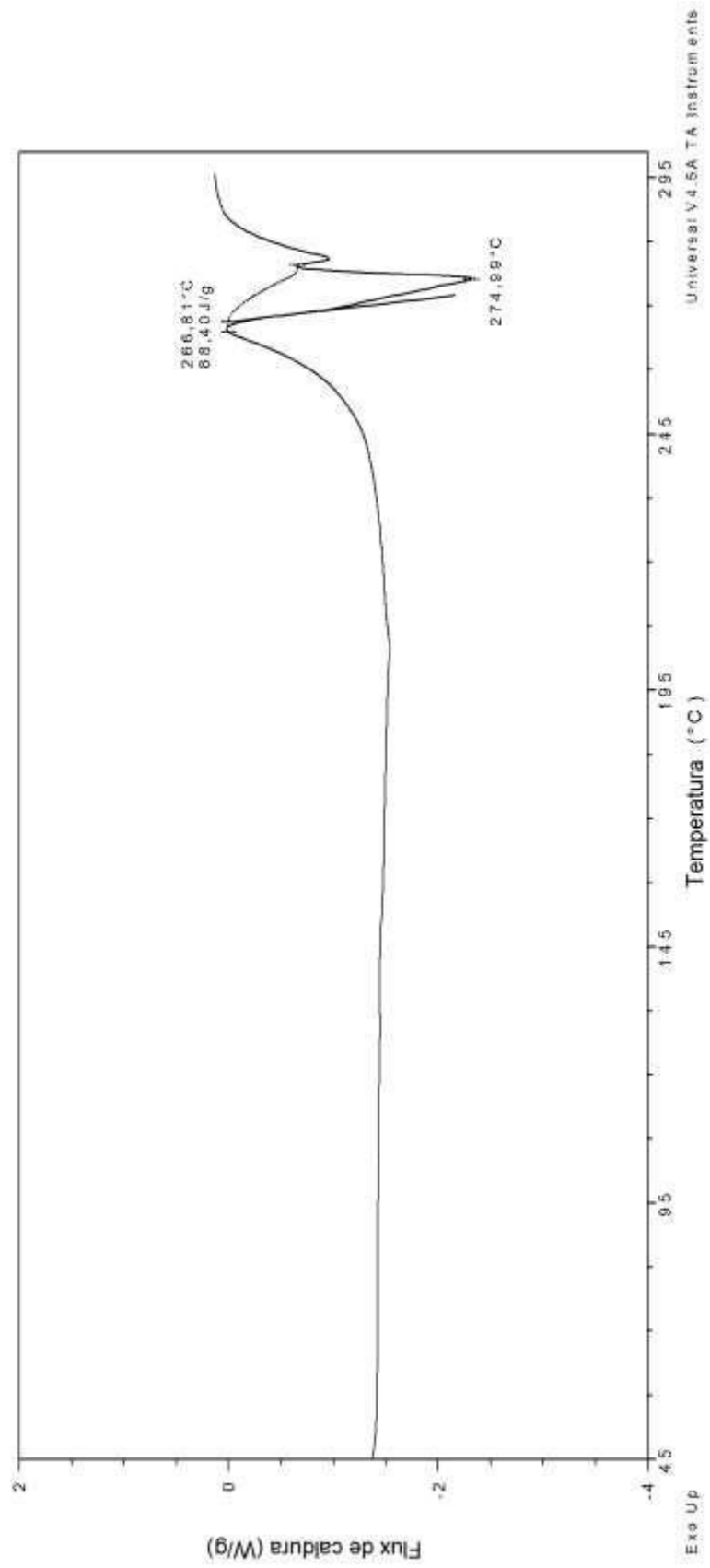


FIG. 20

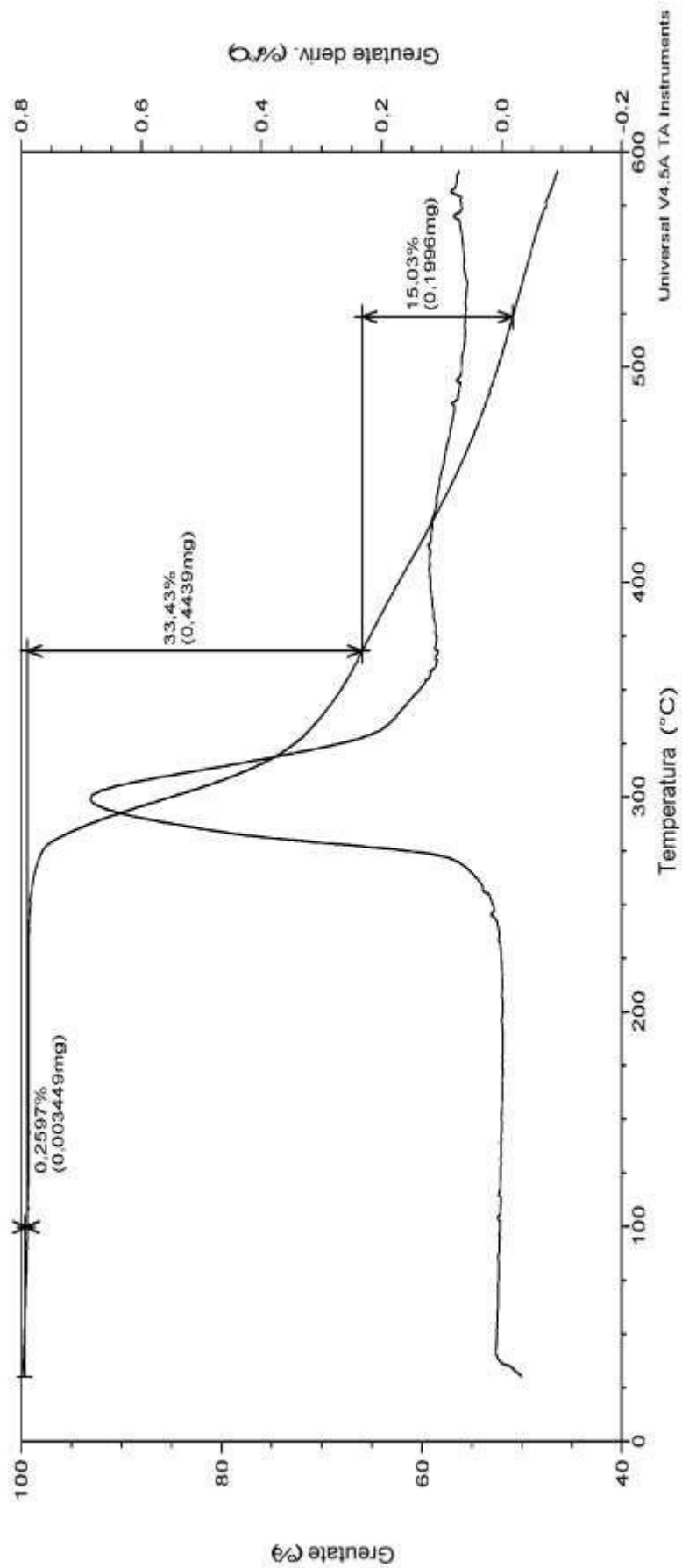


FIG. 21

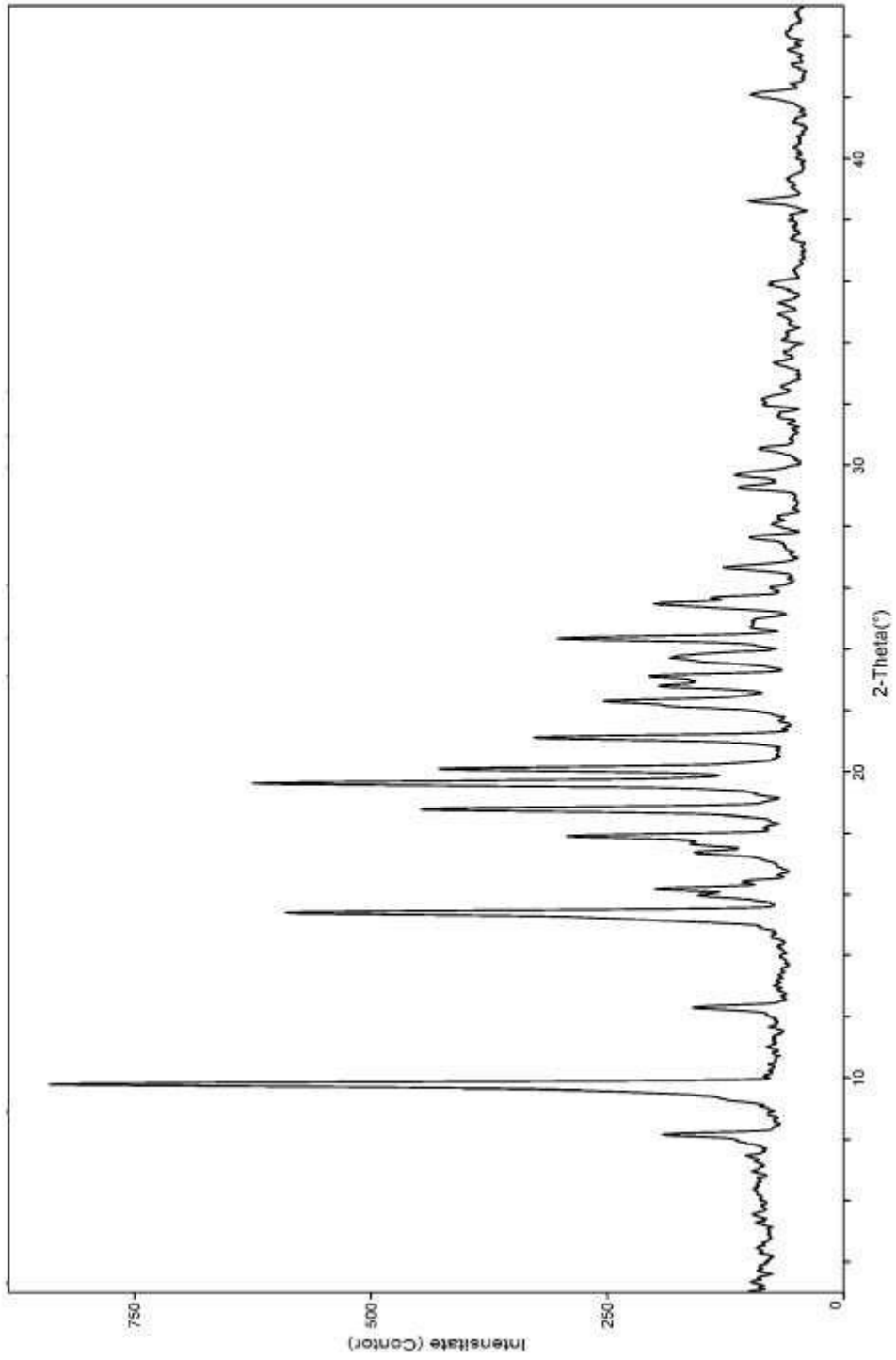


FIG. 22

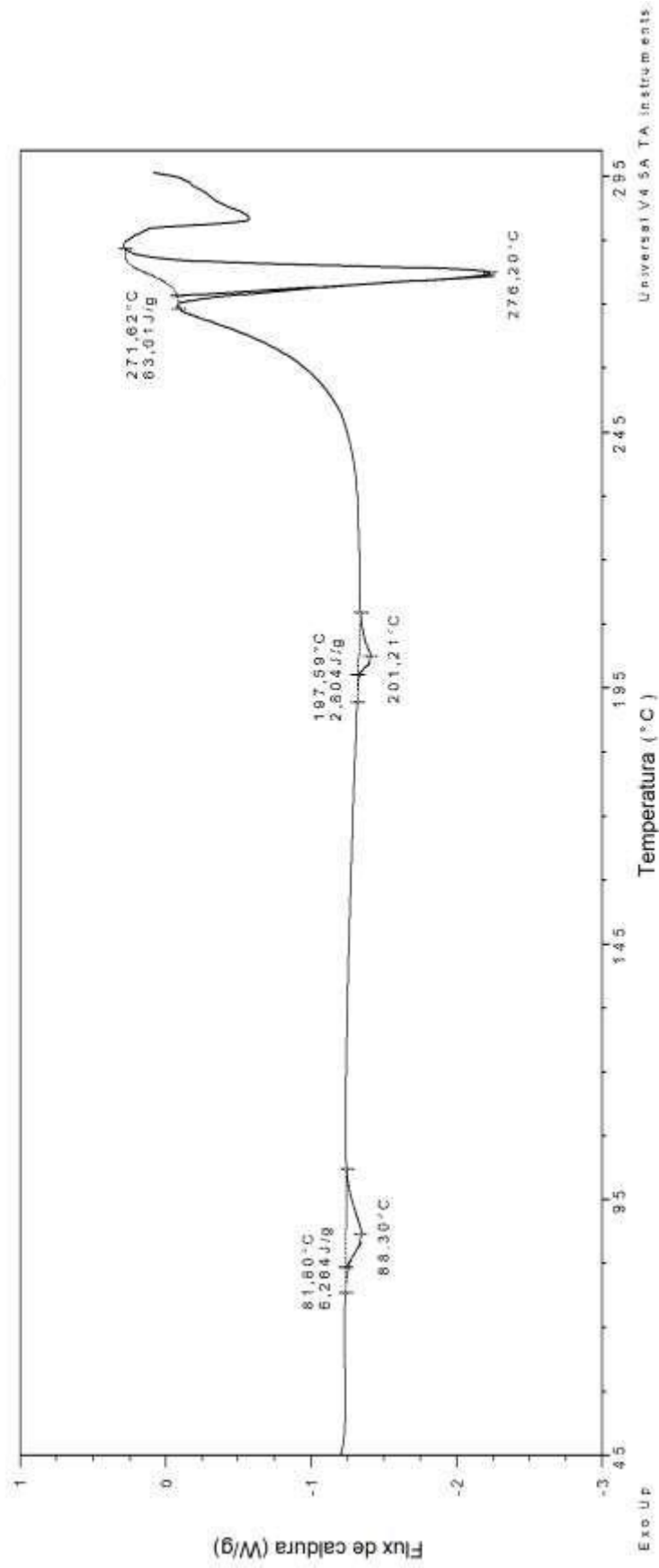


FIG. 23

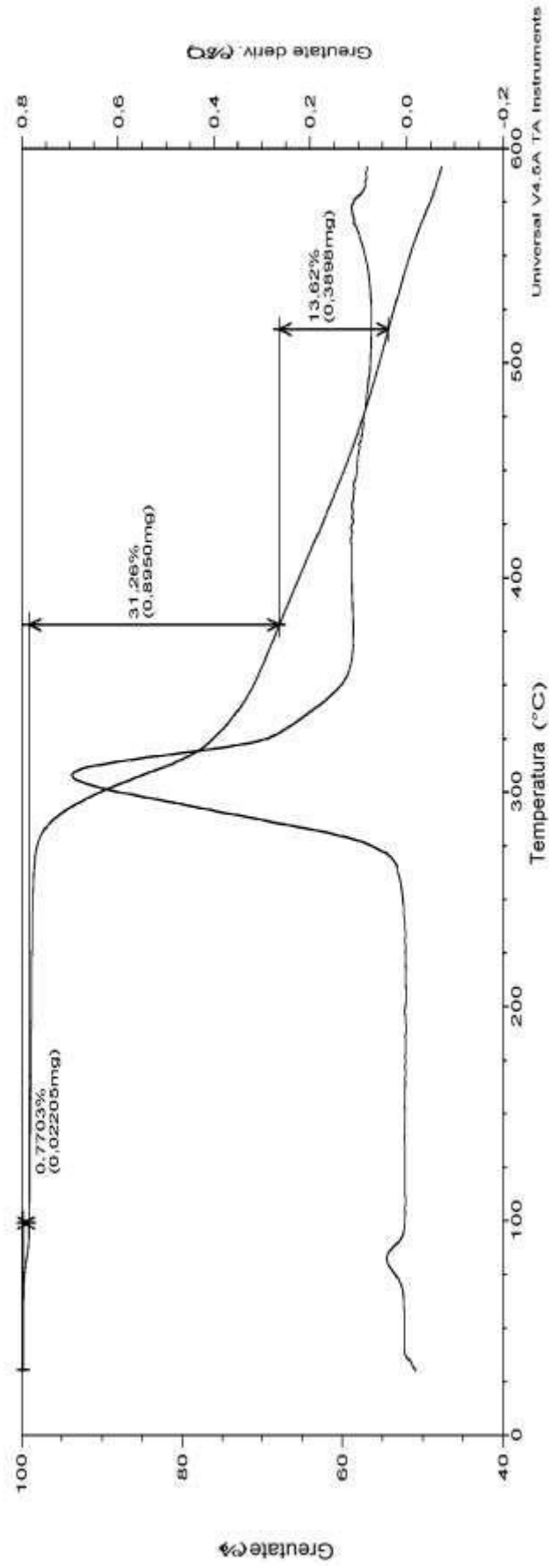


FIG. 24

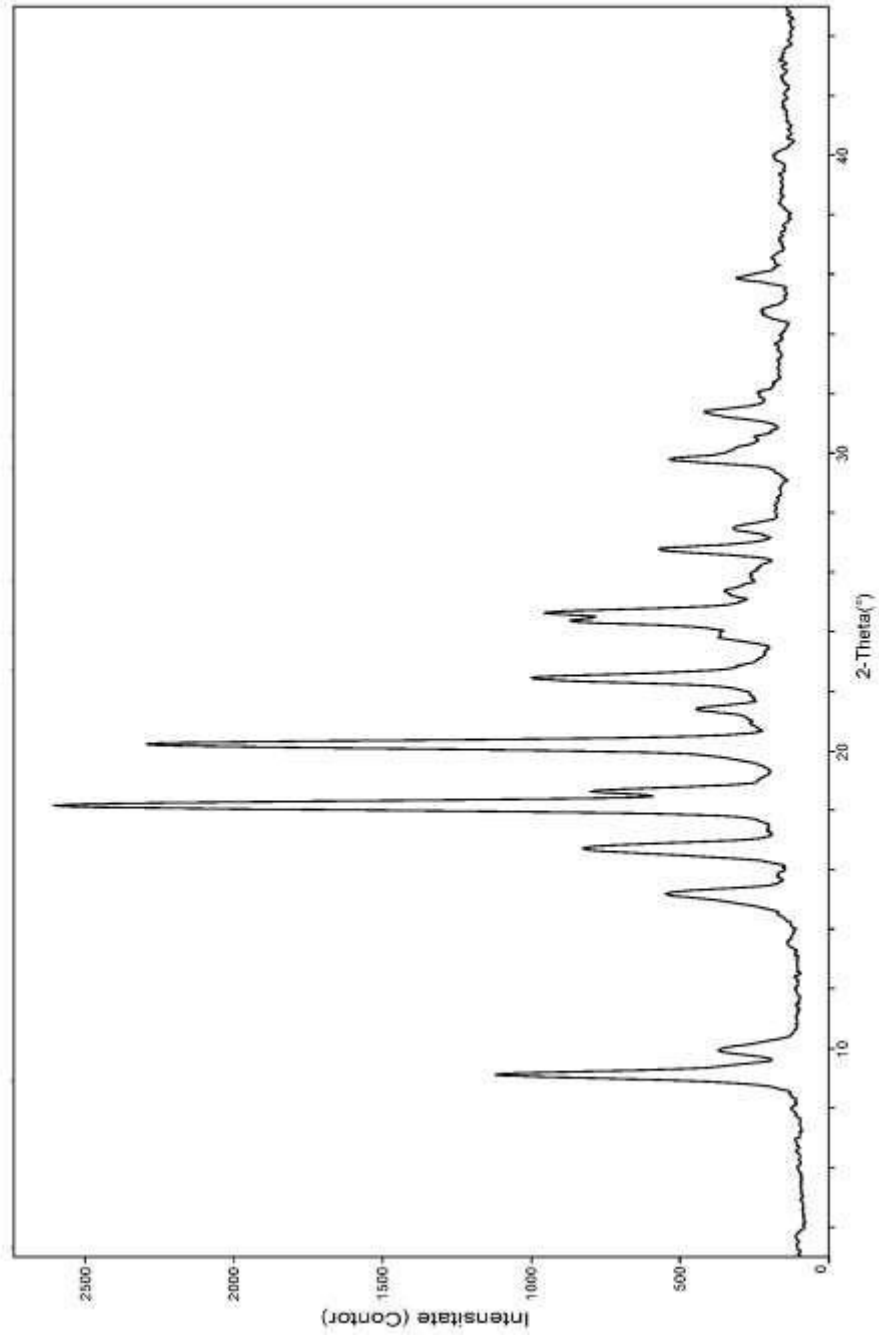


FIG. 25

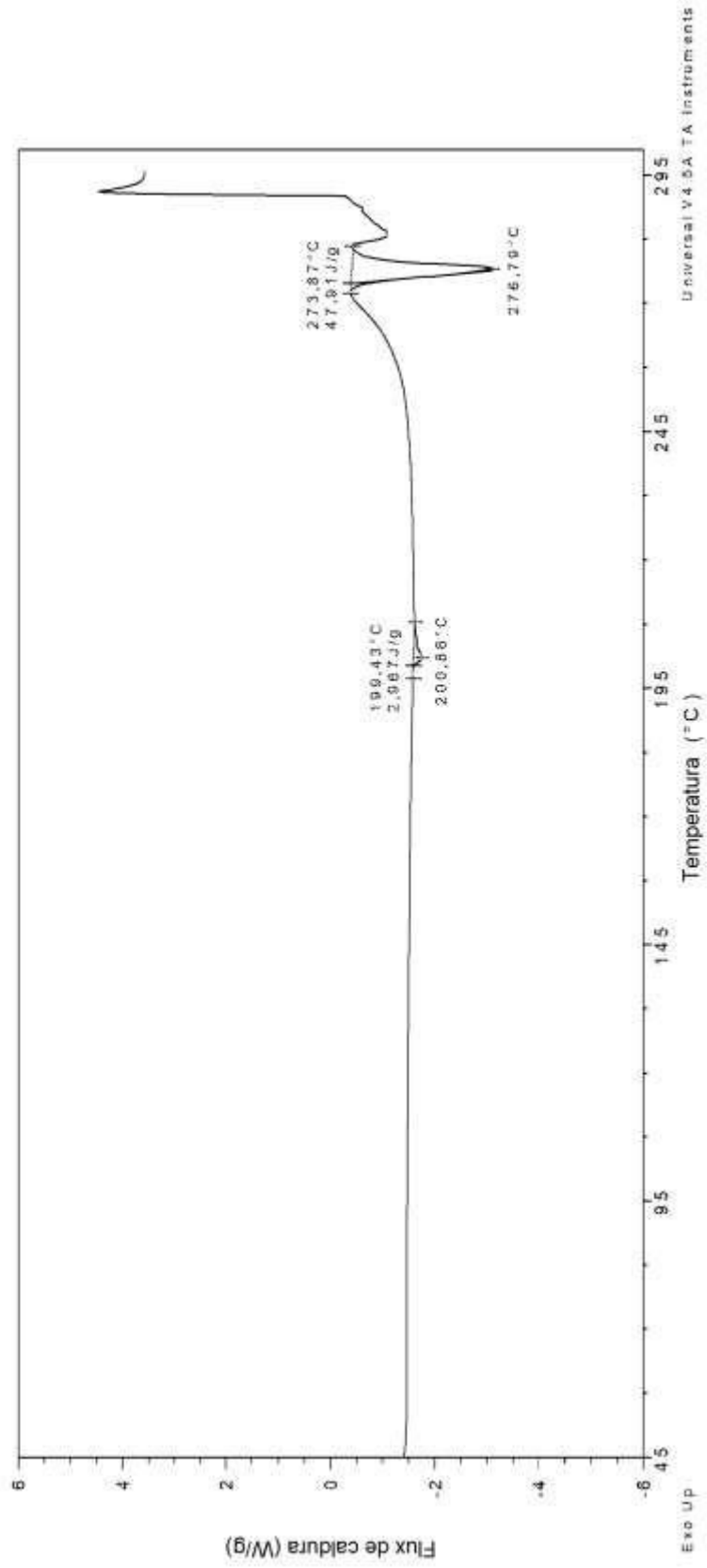


FIG. 26

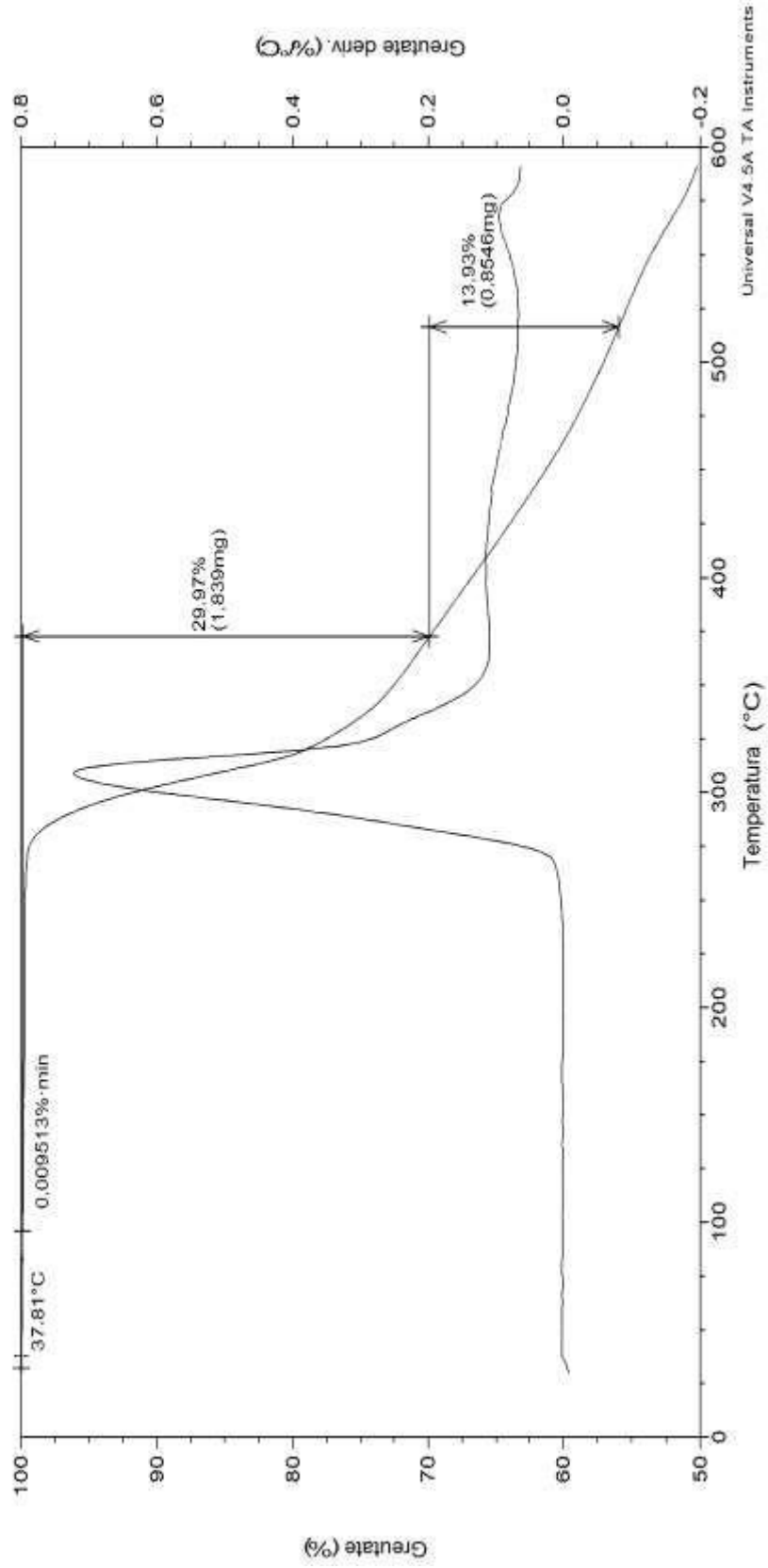


FIG. 27

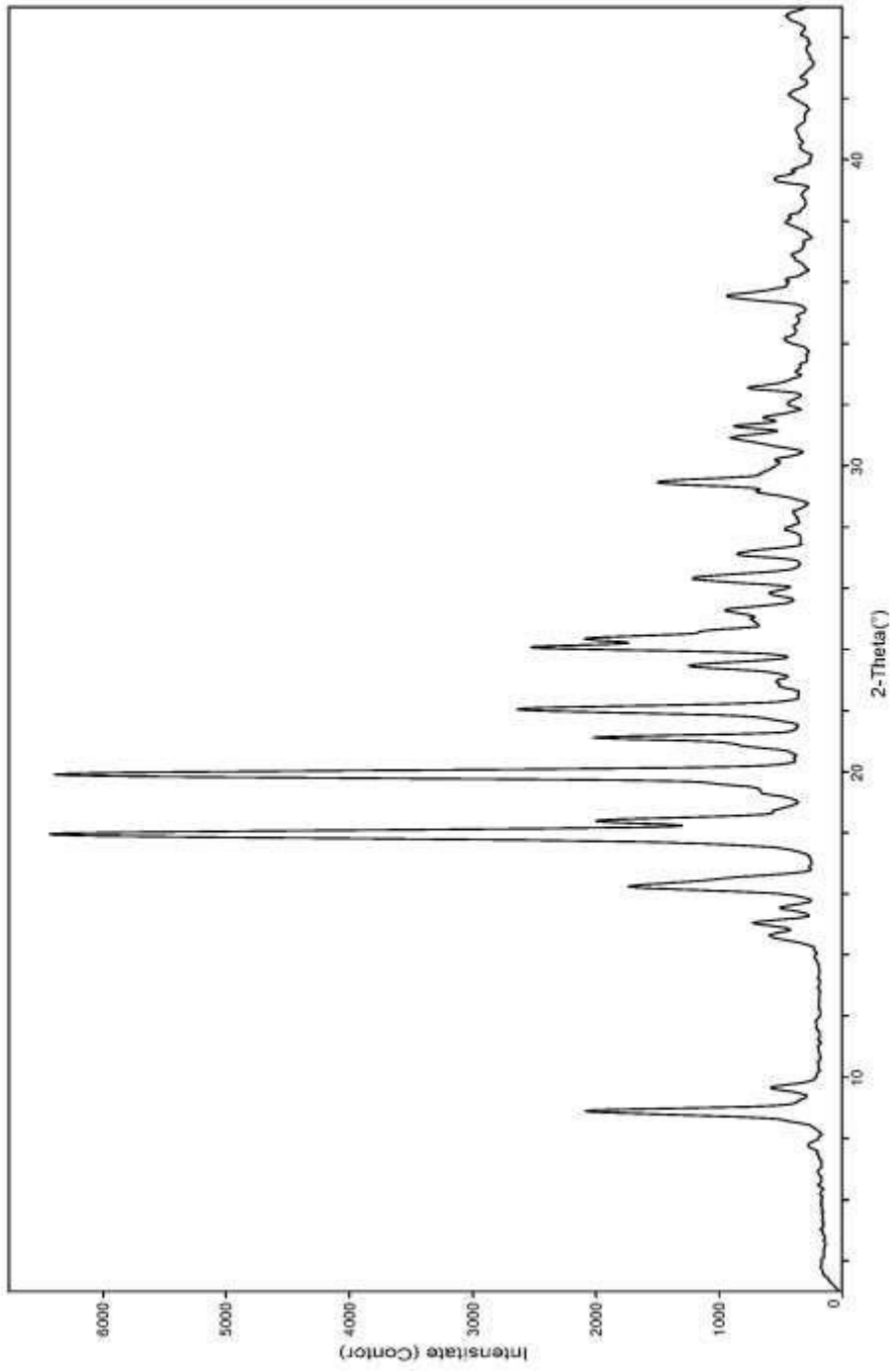


FIG. 28

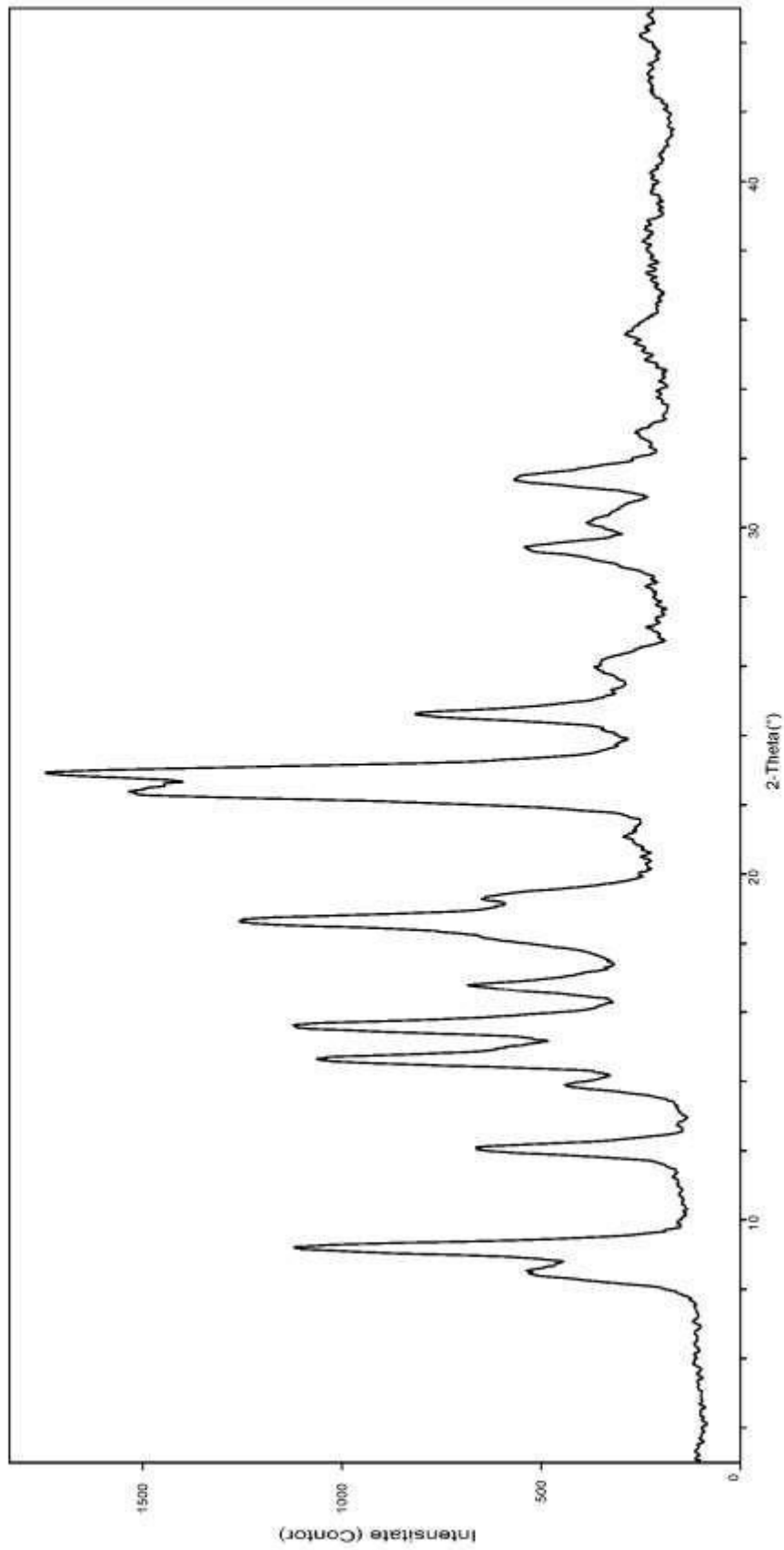


FIG. 29

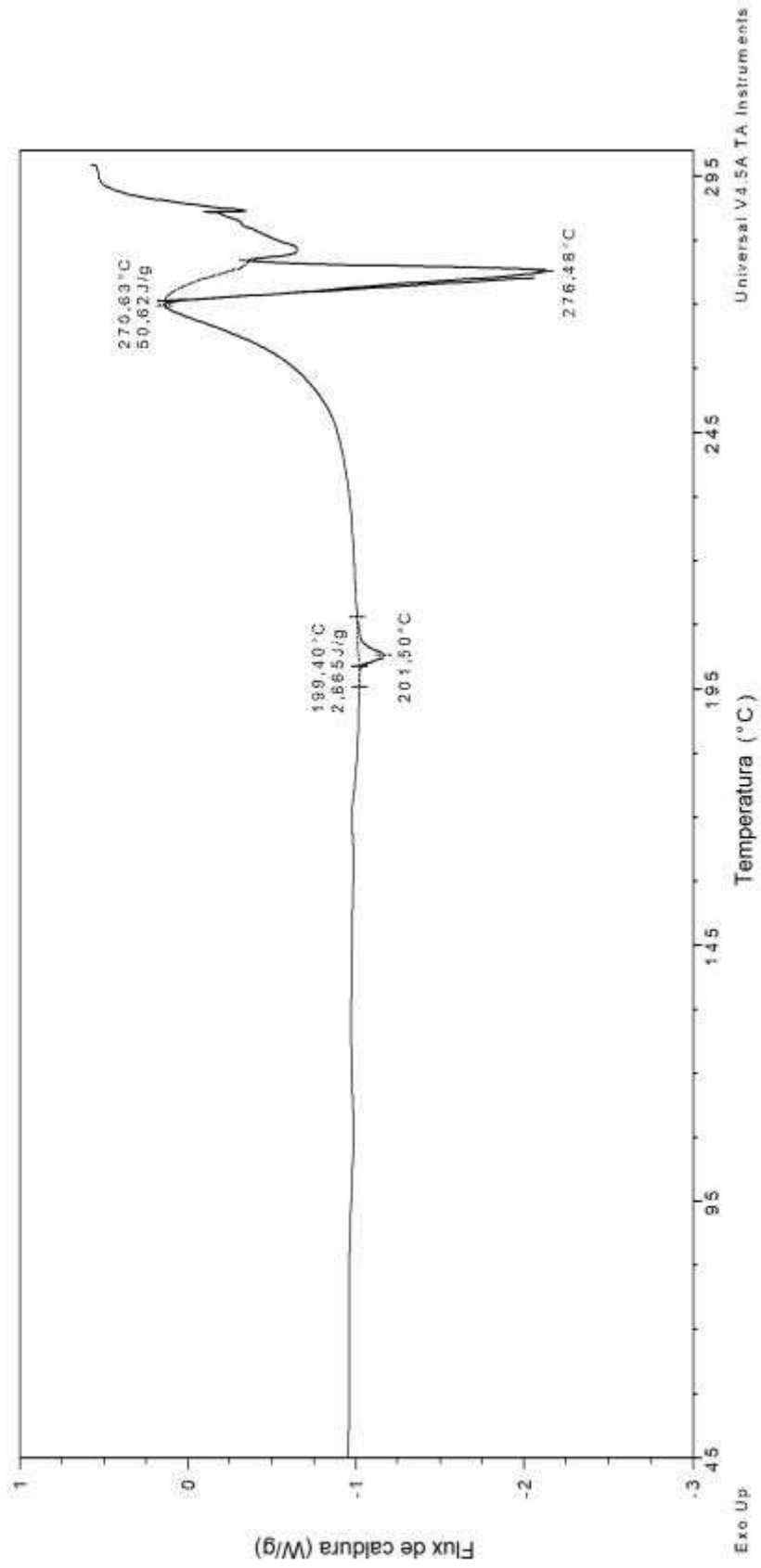


FIG. 30

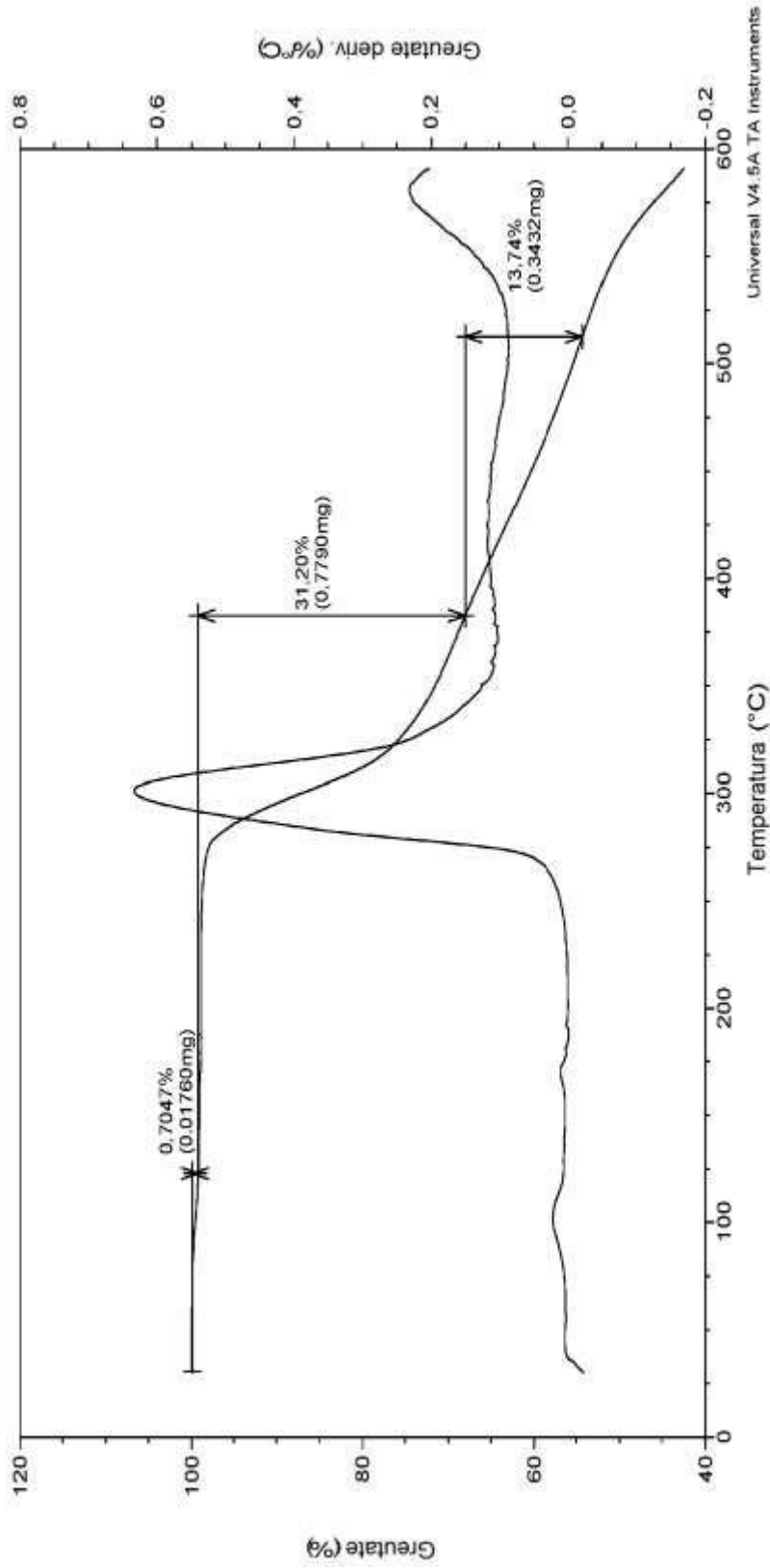


FIG. 31

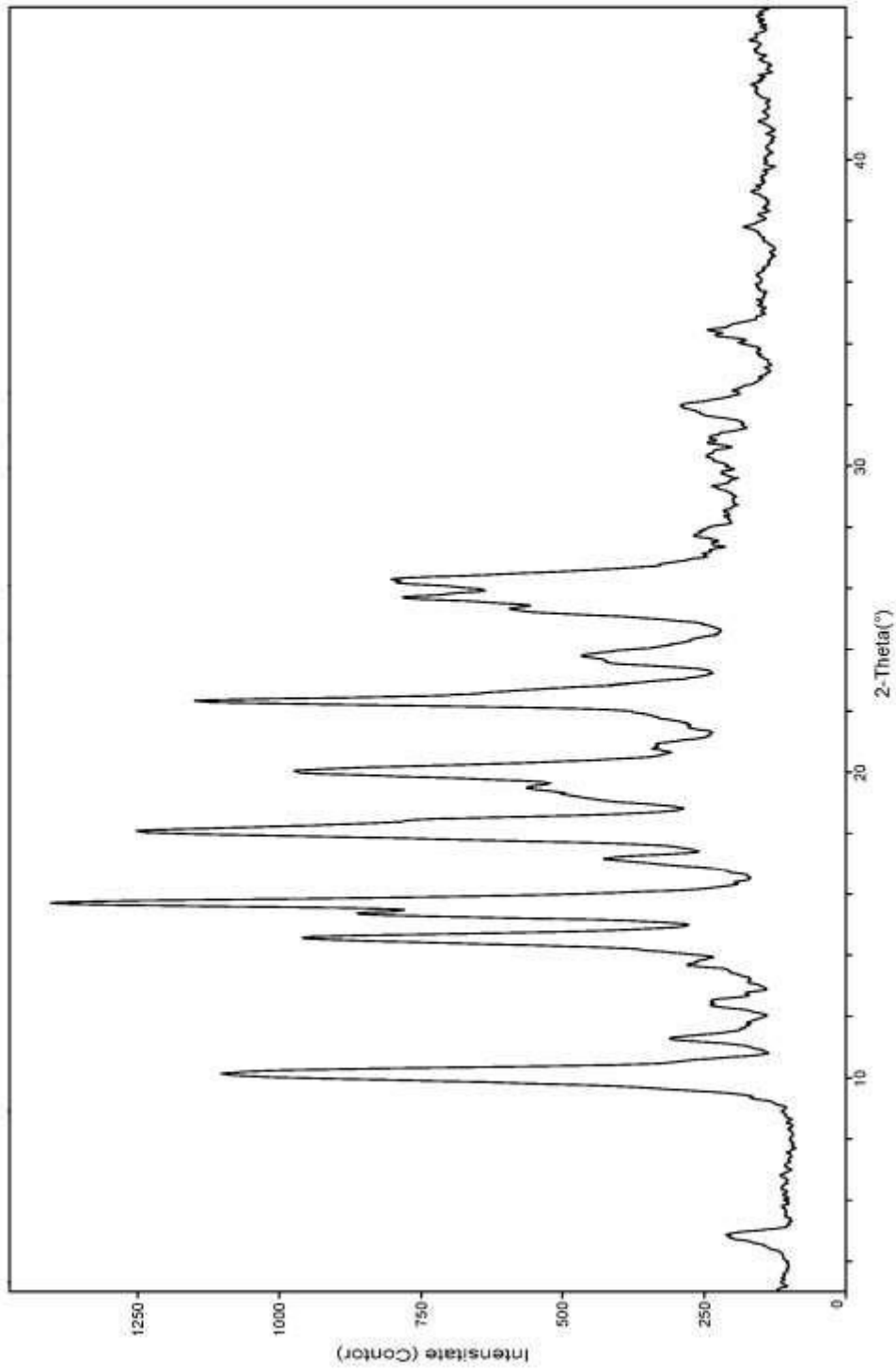


FIG. 32

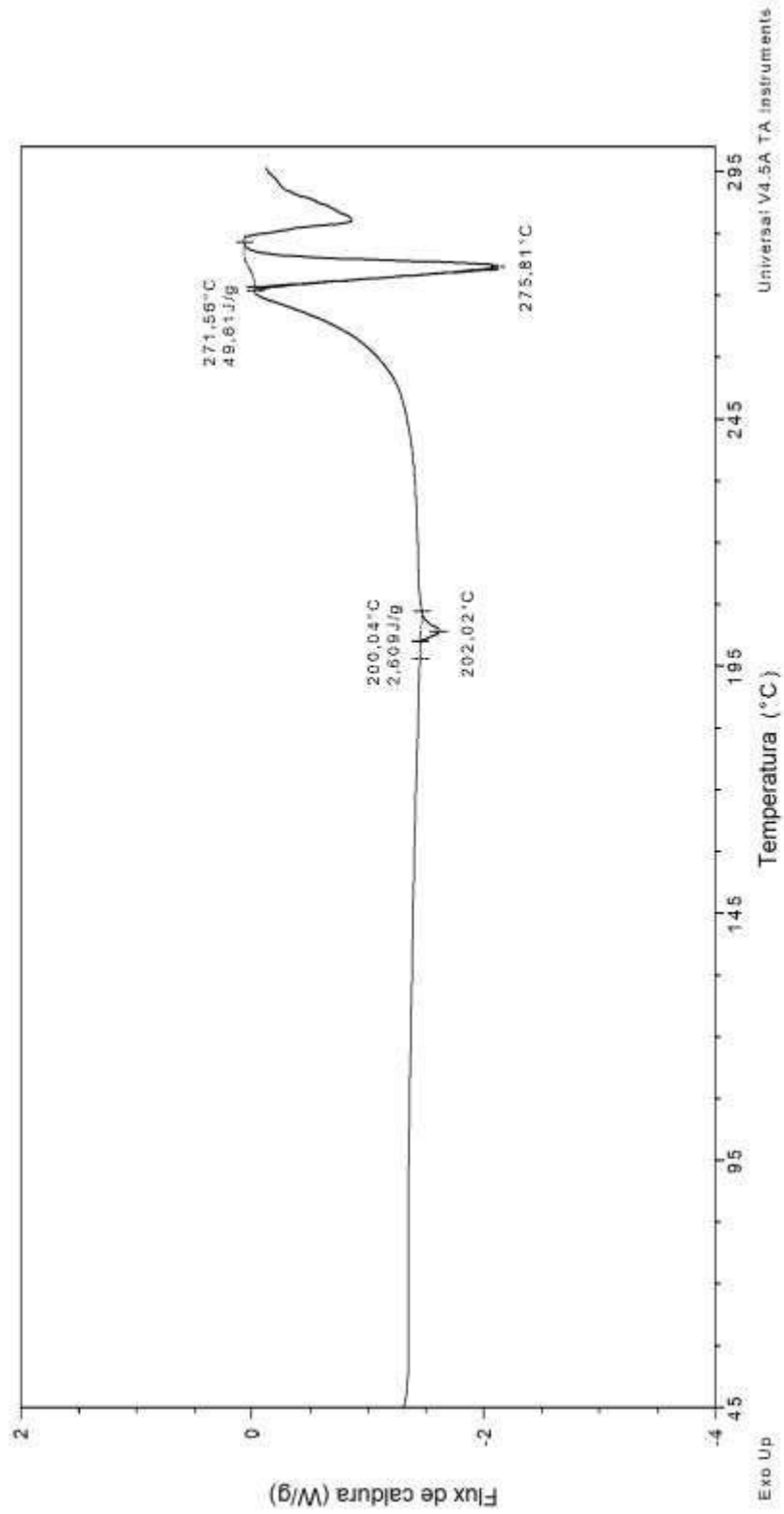


FIG. 33

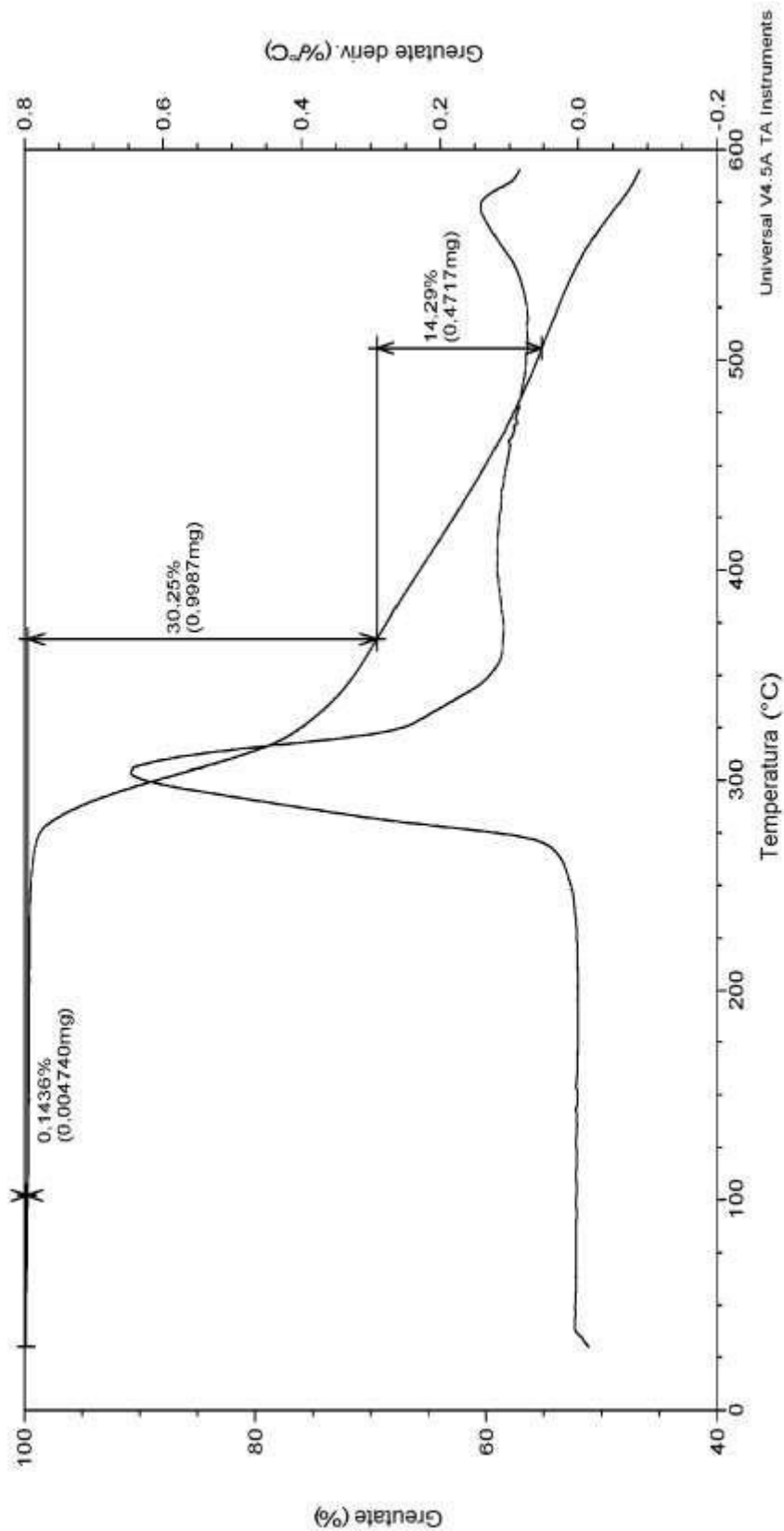


FIG. 34

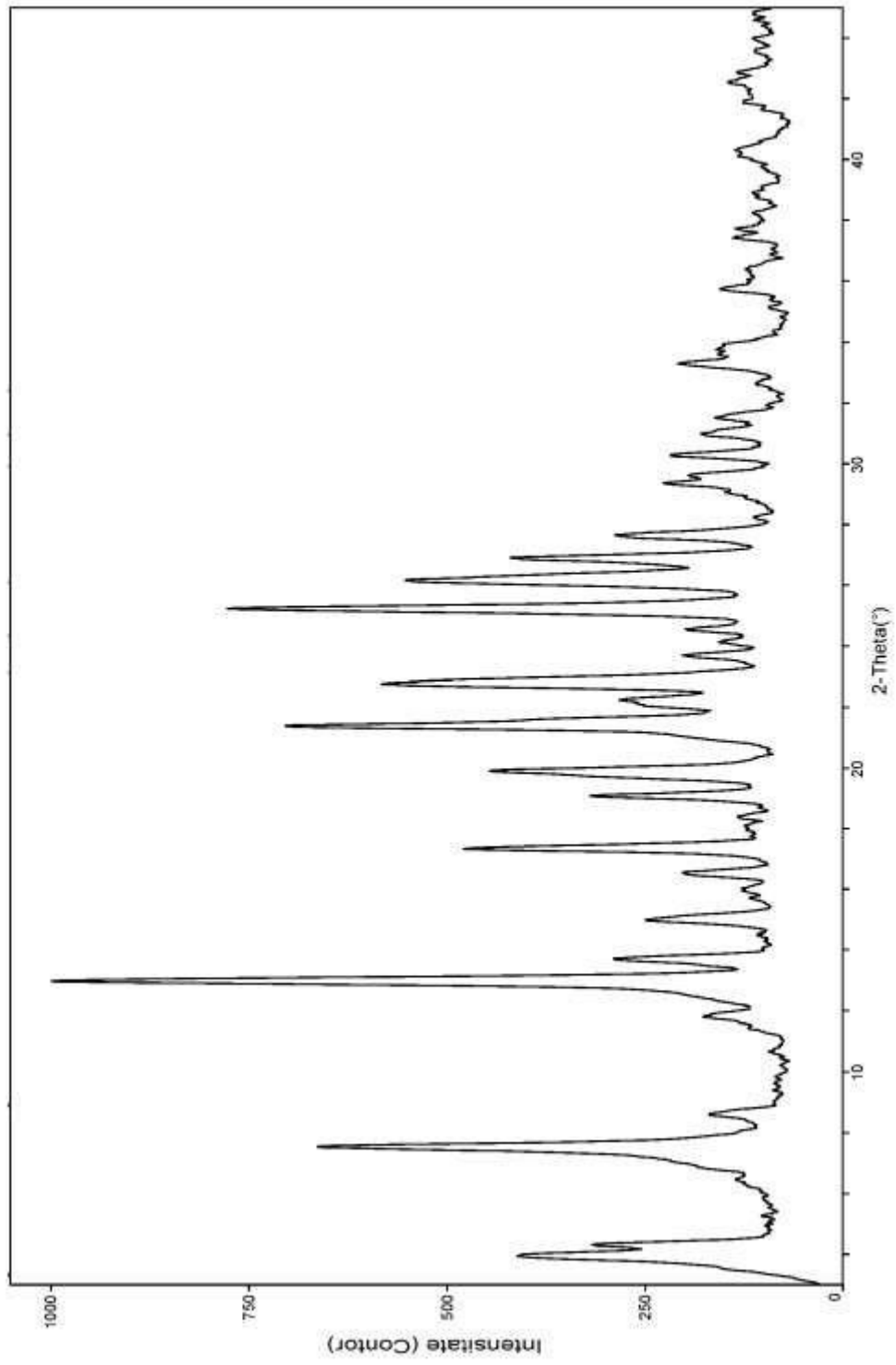


FIG. 35

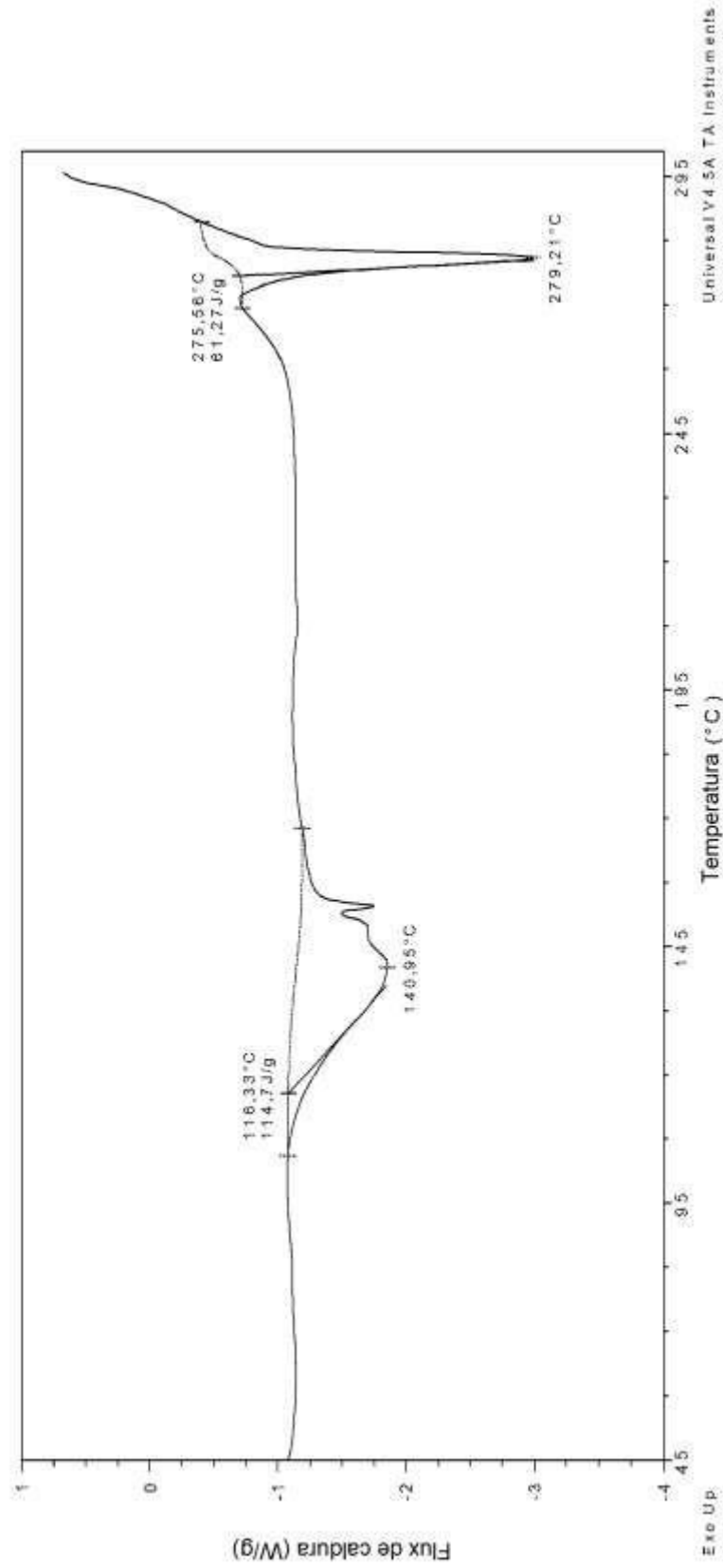


FIG. 36

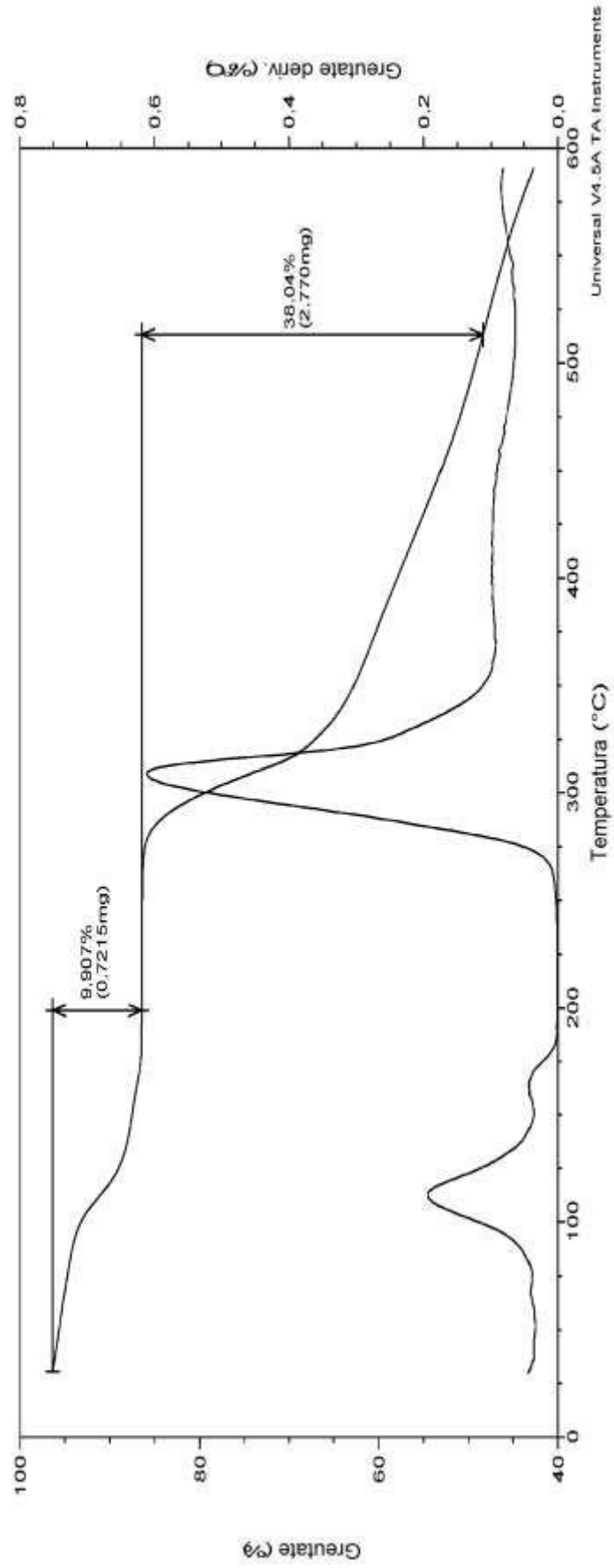


FIG. 37

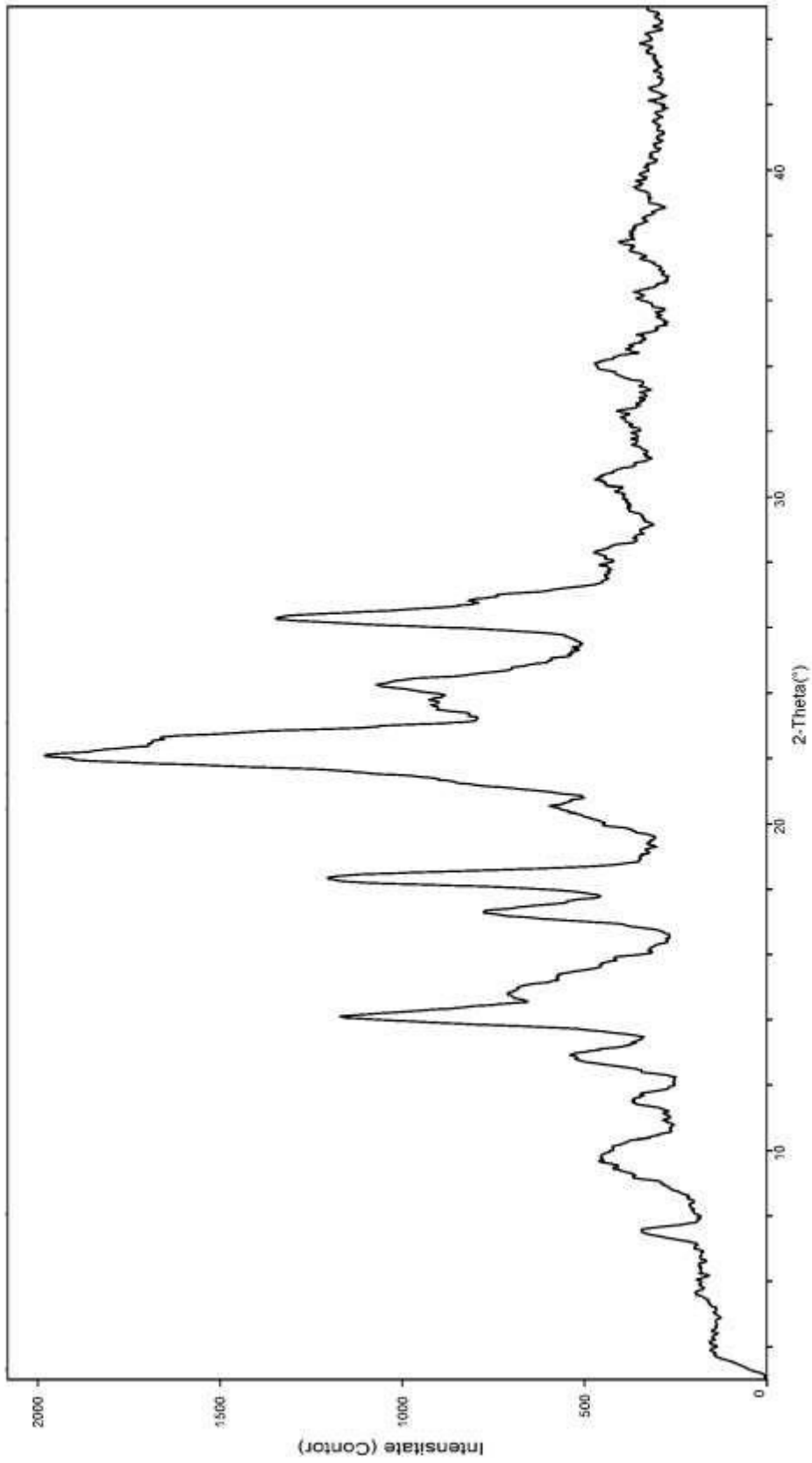


FIG. 38

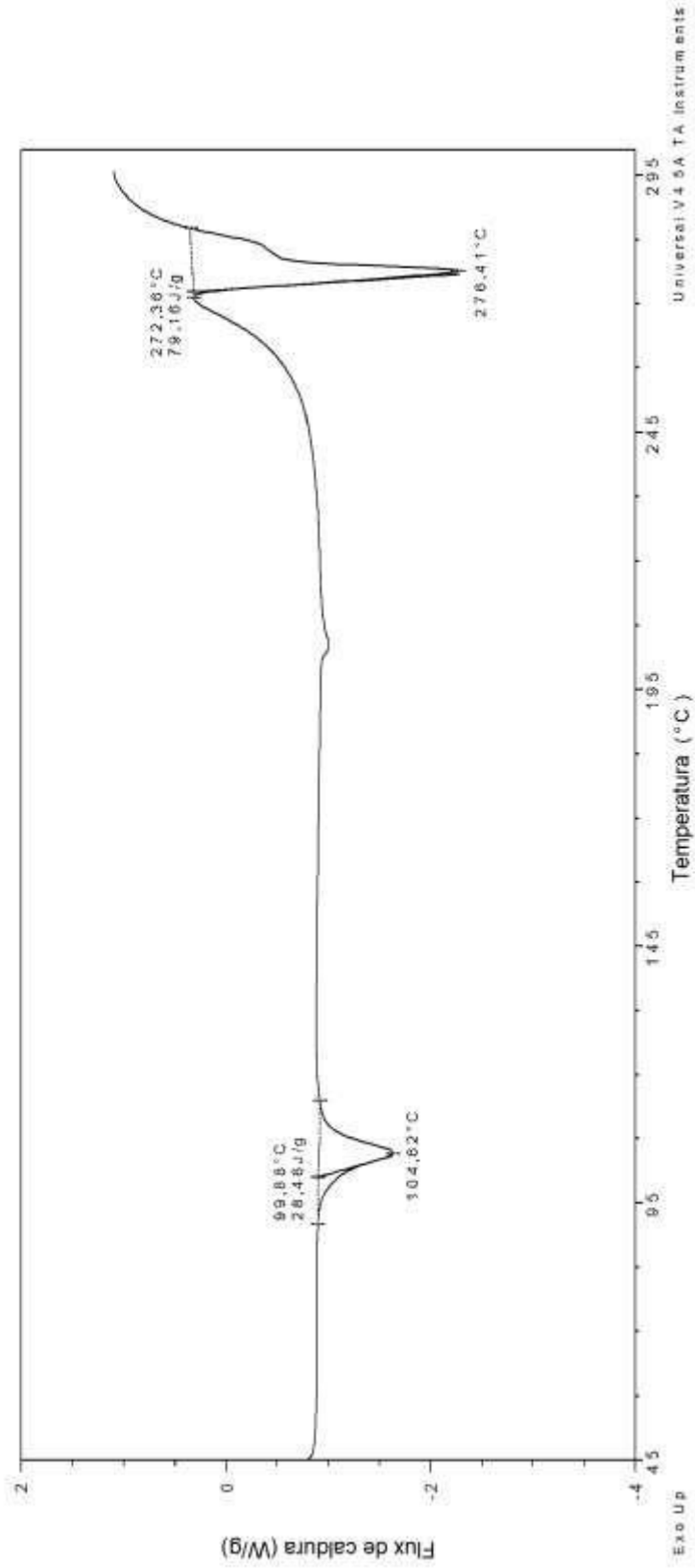


FIG. 39

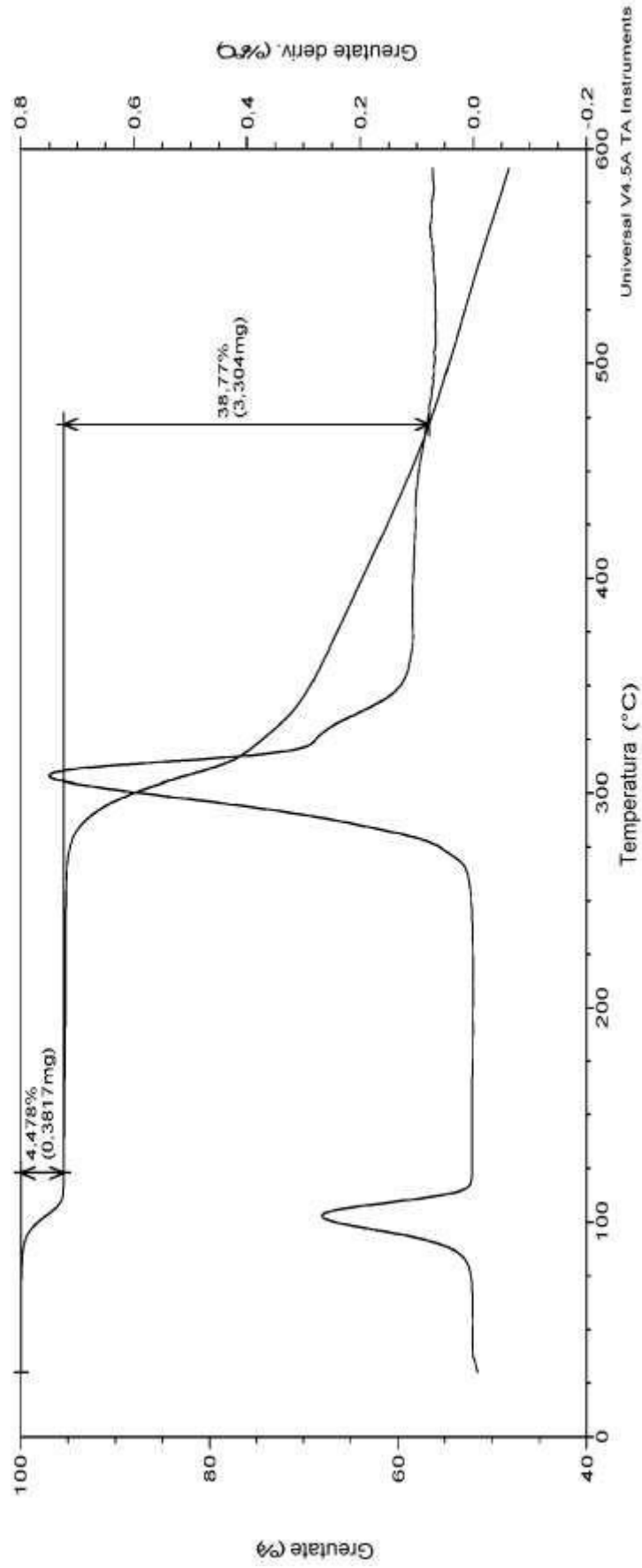


FIG. 40

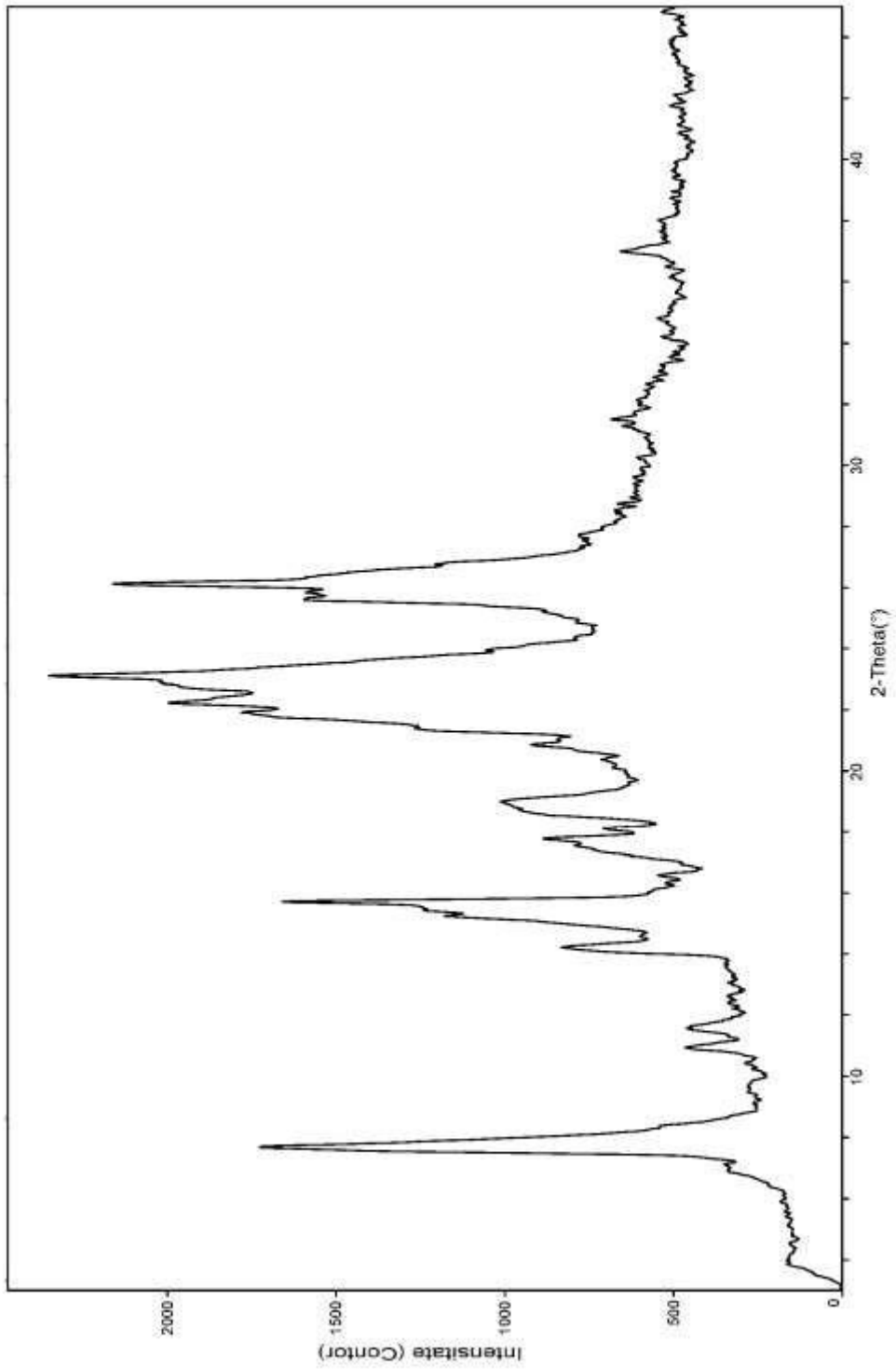


FIG. 41

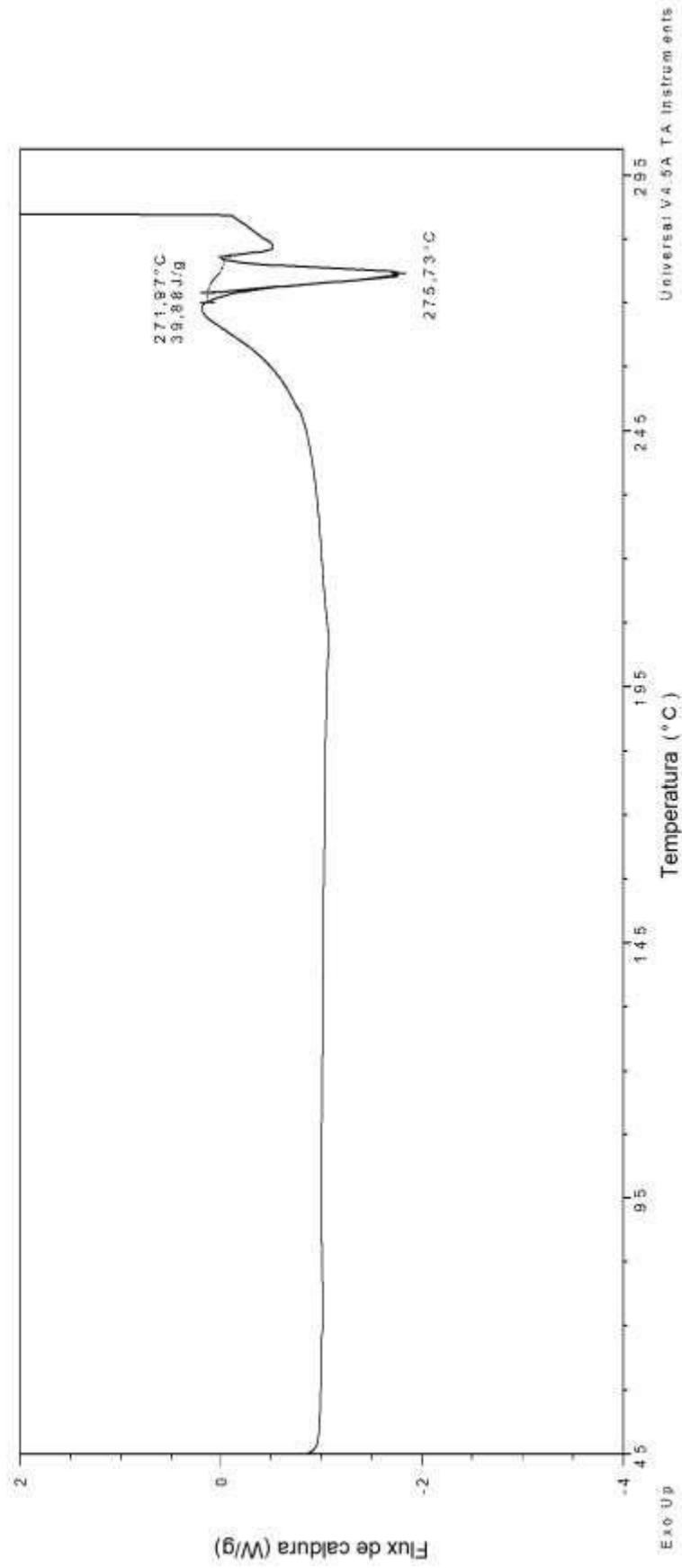


FIG. 42

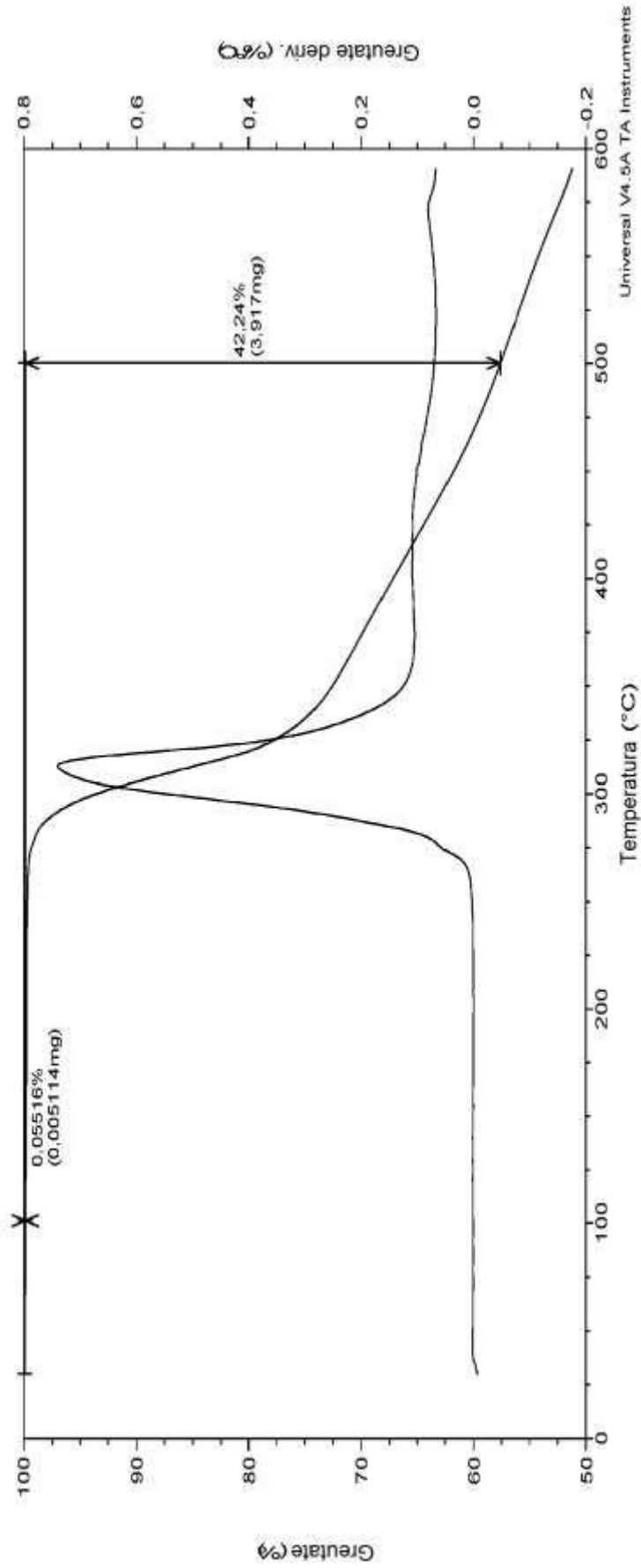


FIG. 43

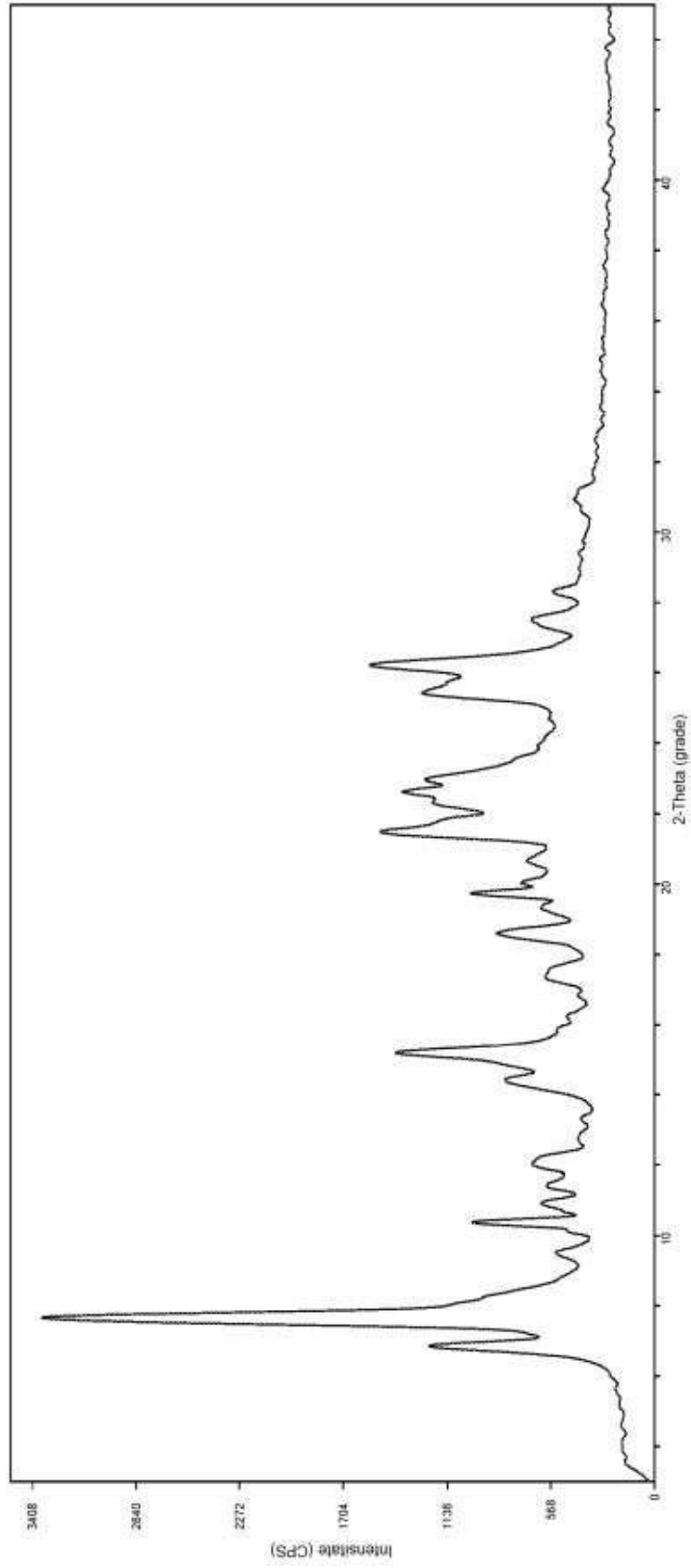


FIG. 44

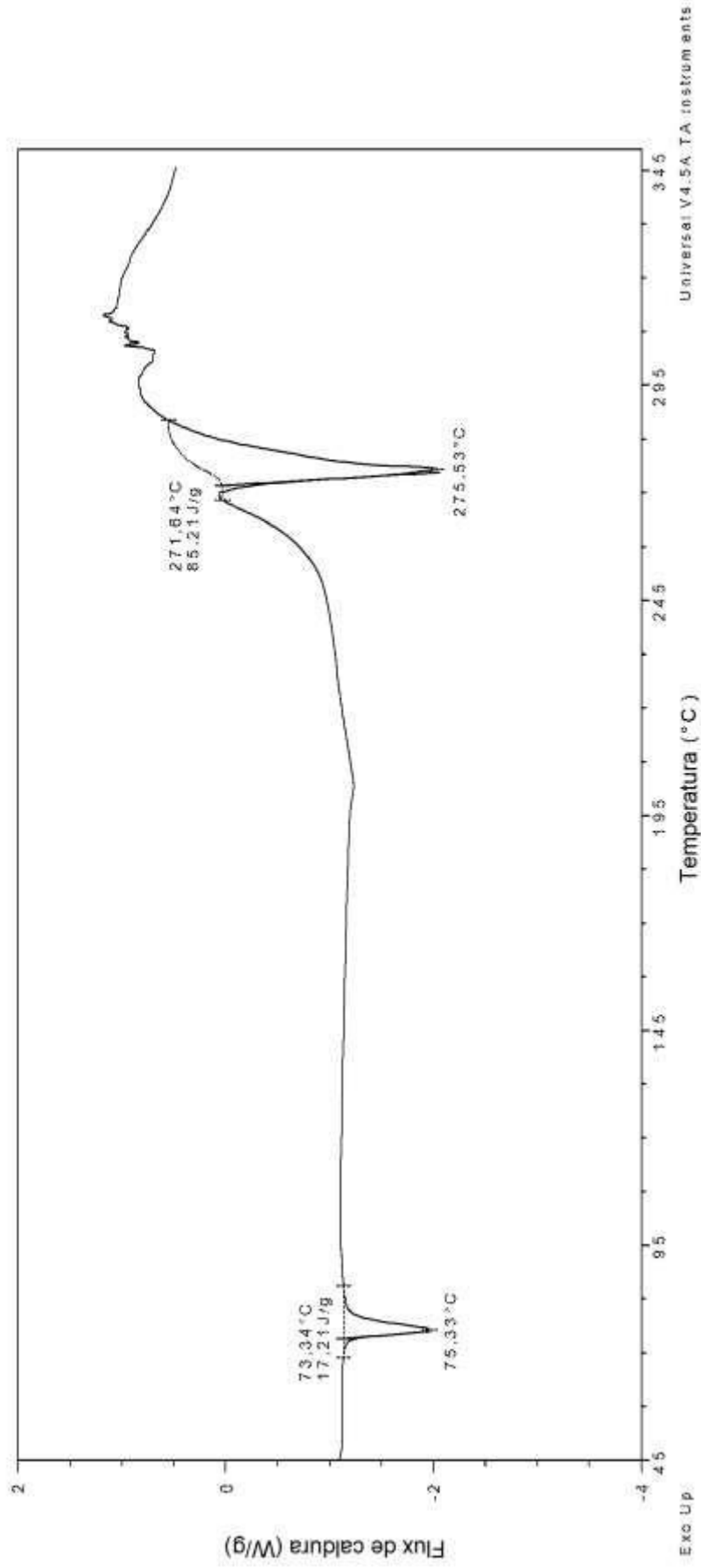


FIG. 45

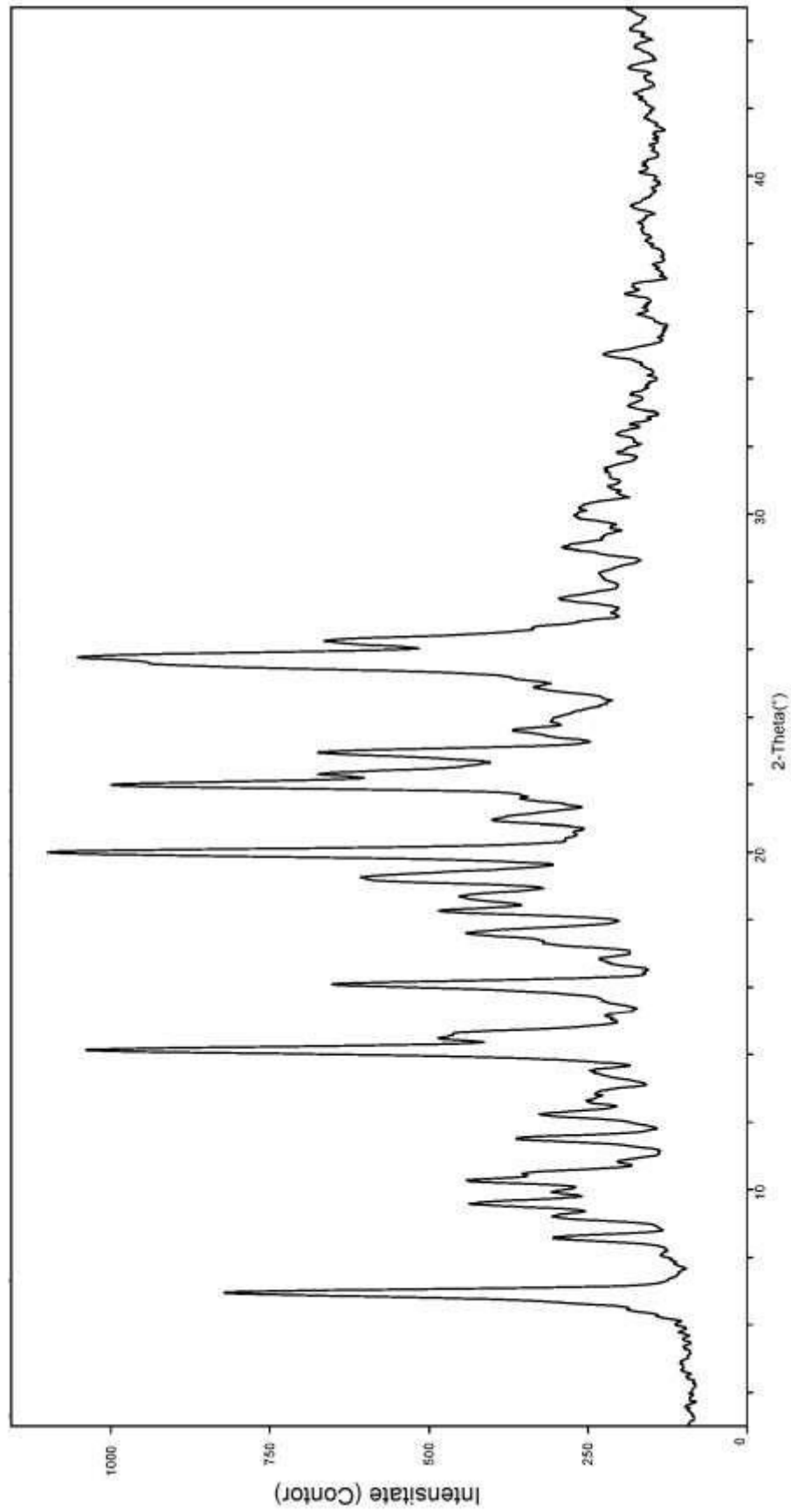


FIG. 46

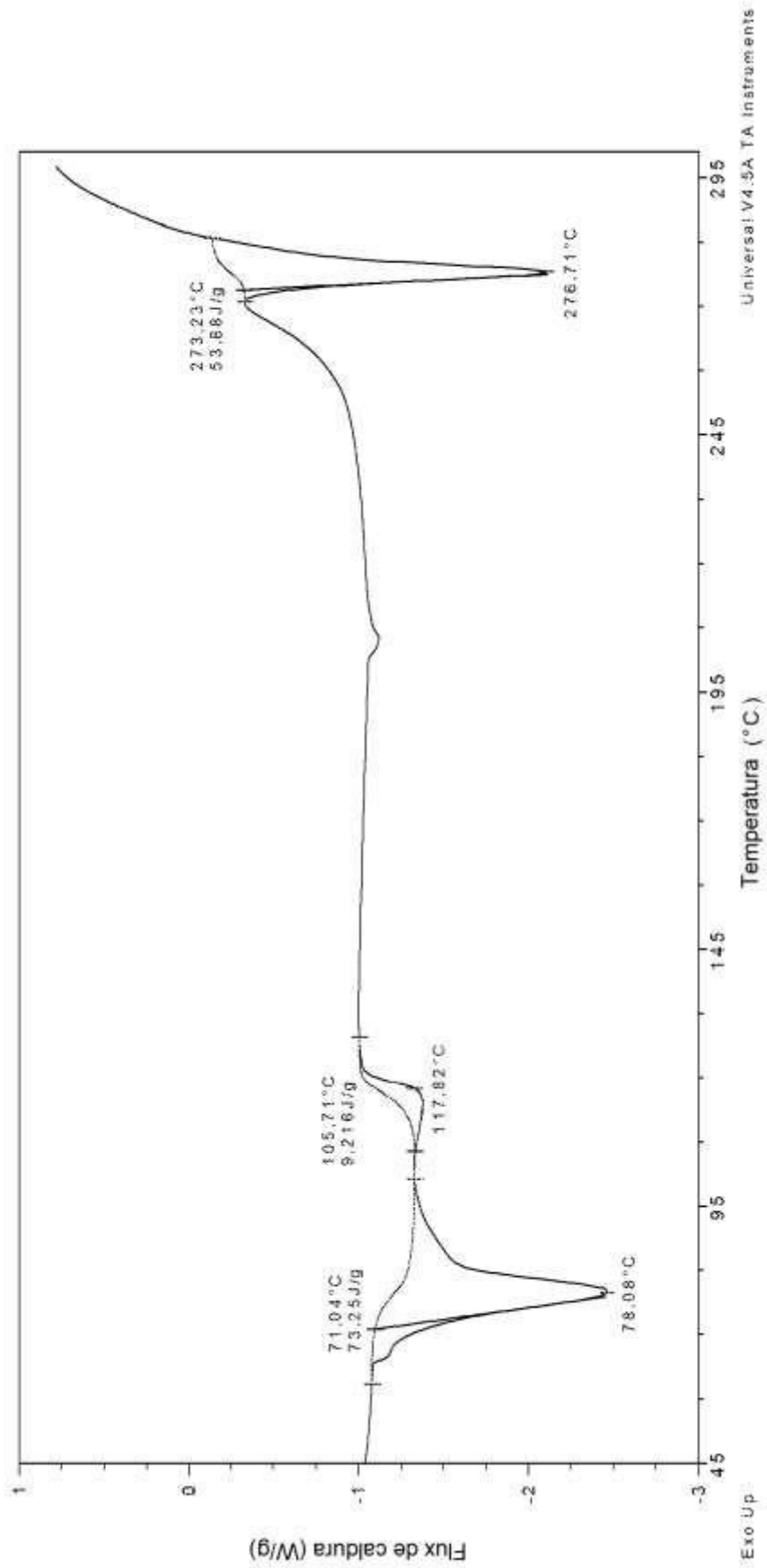


FIG. 47

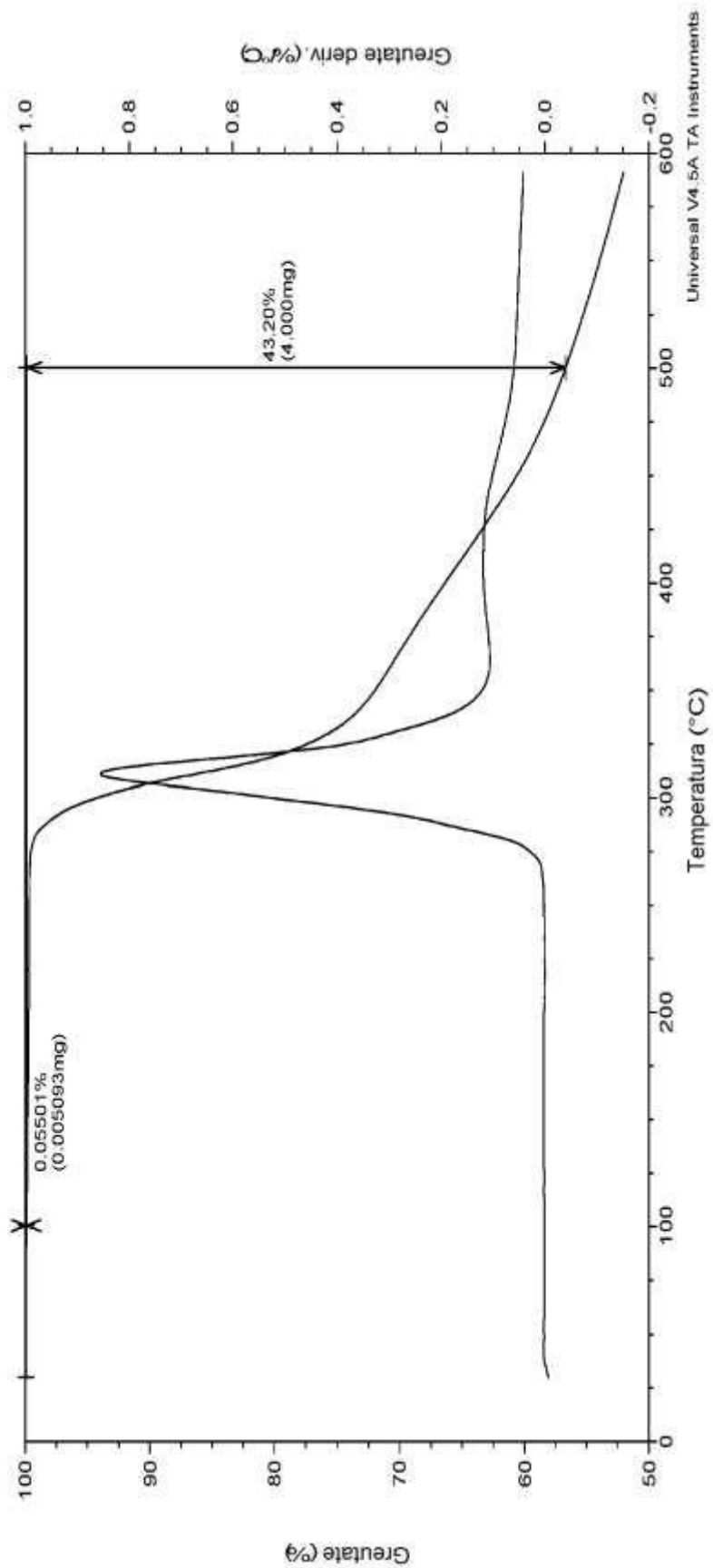


FIG. 48

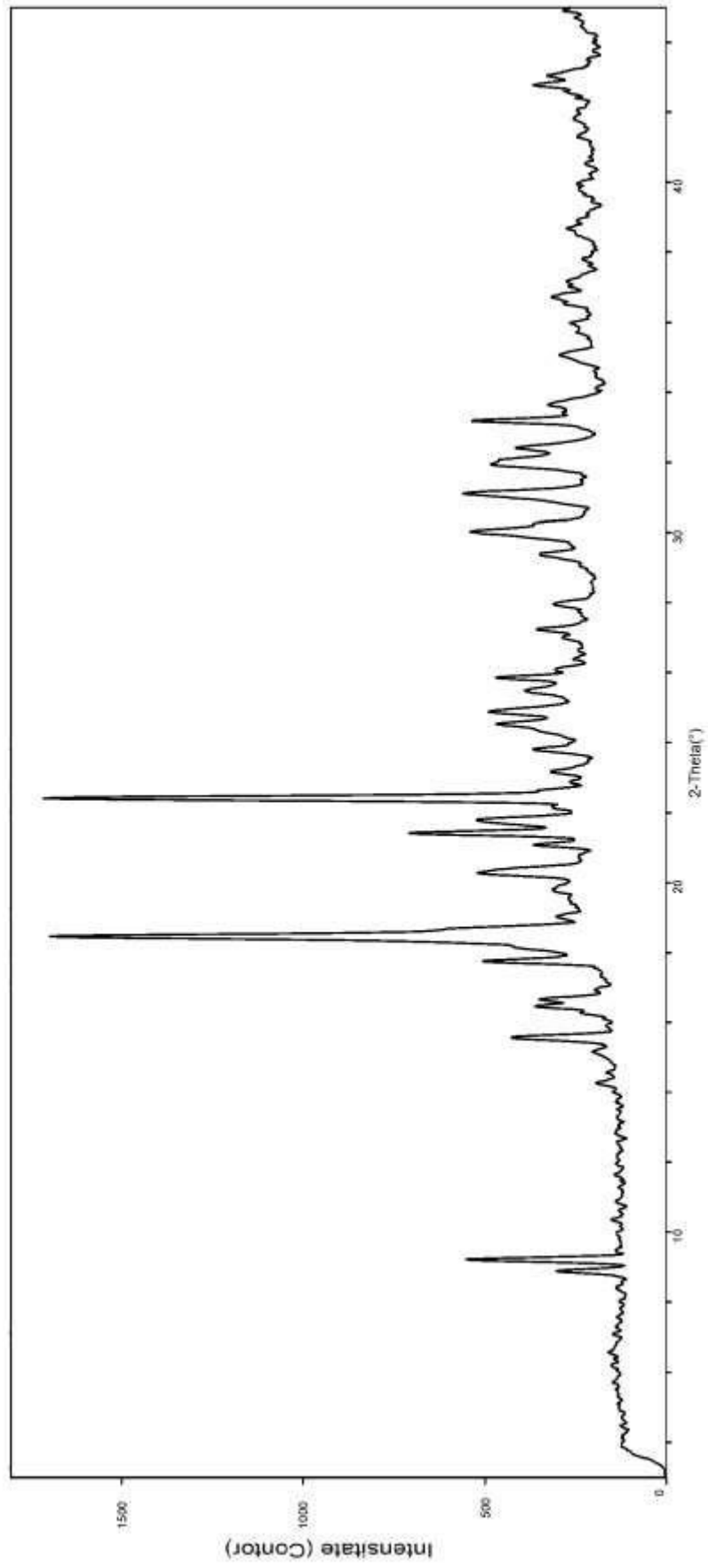


FIG. 49

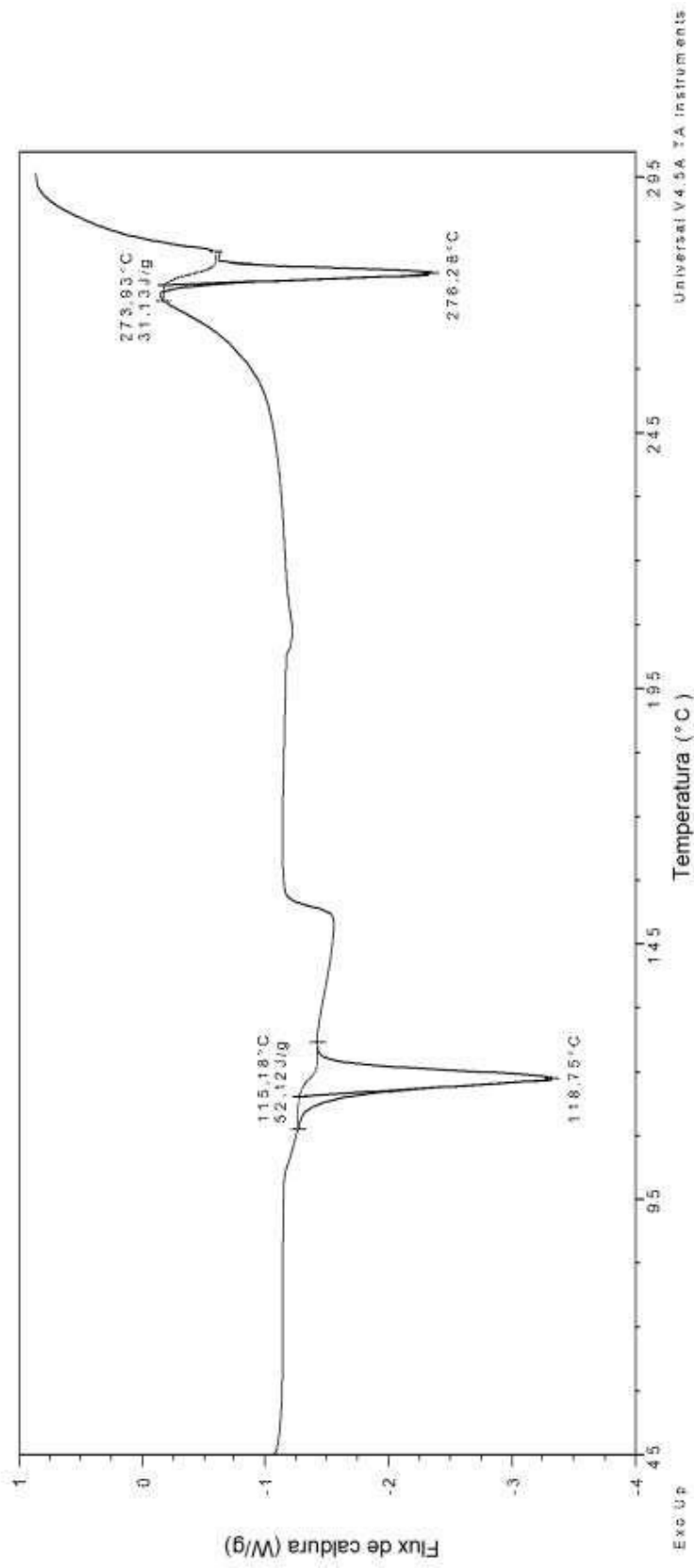


FIG. 50

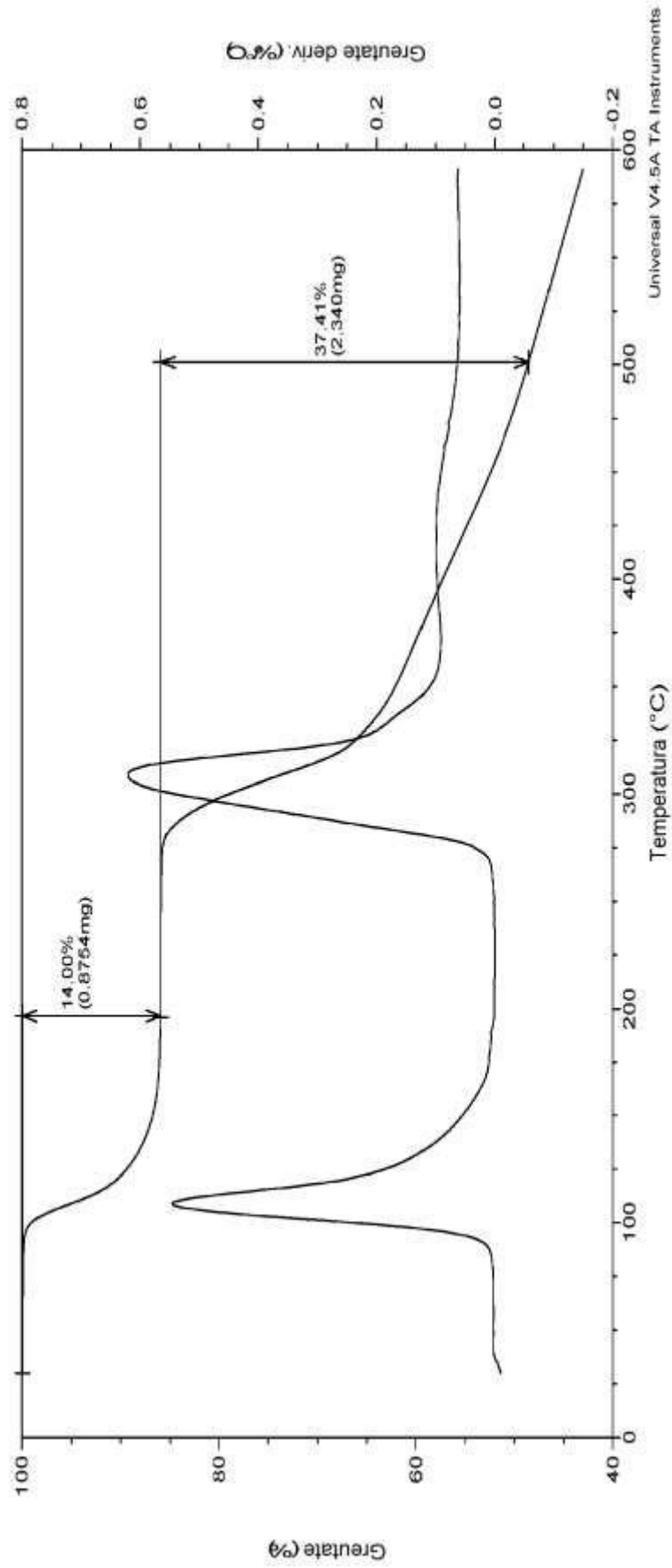


FIG. 51

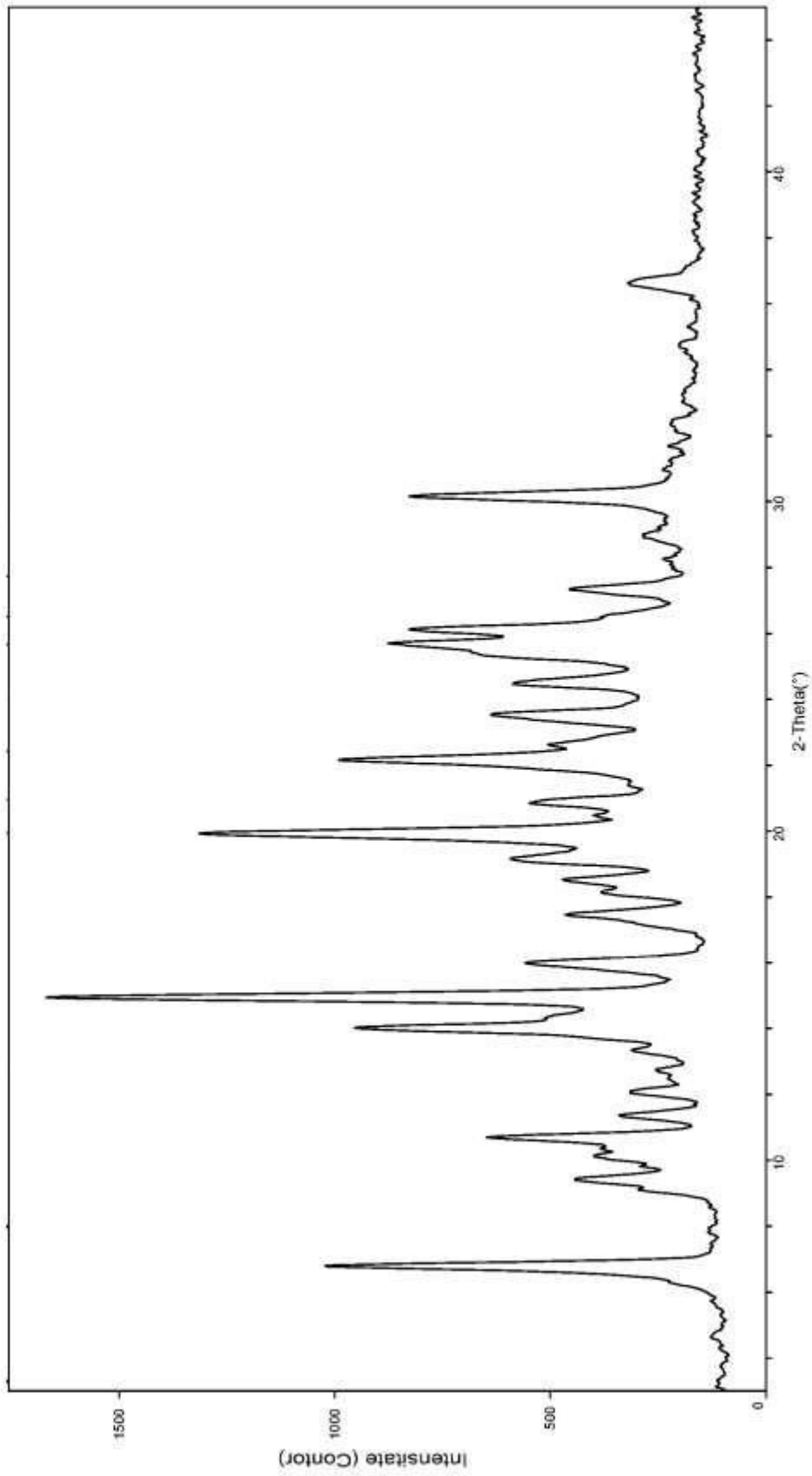


FIG. 52

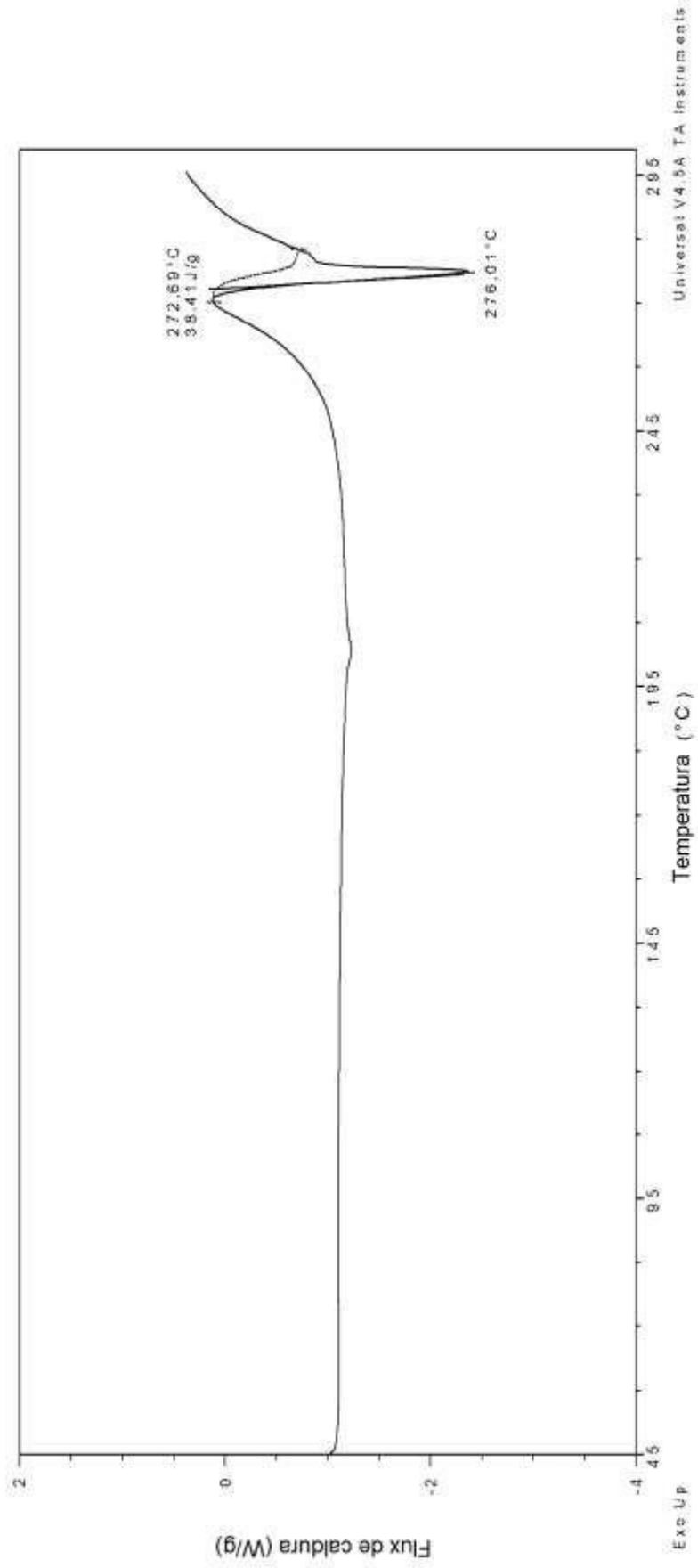


FIG. 53

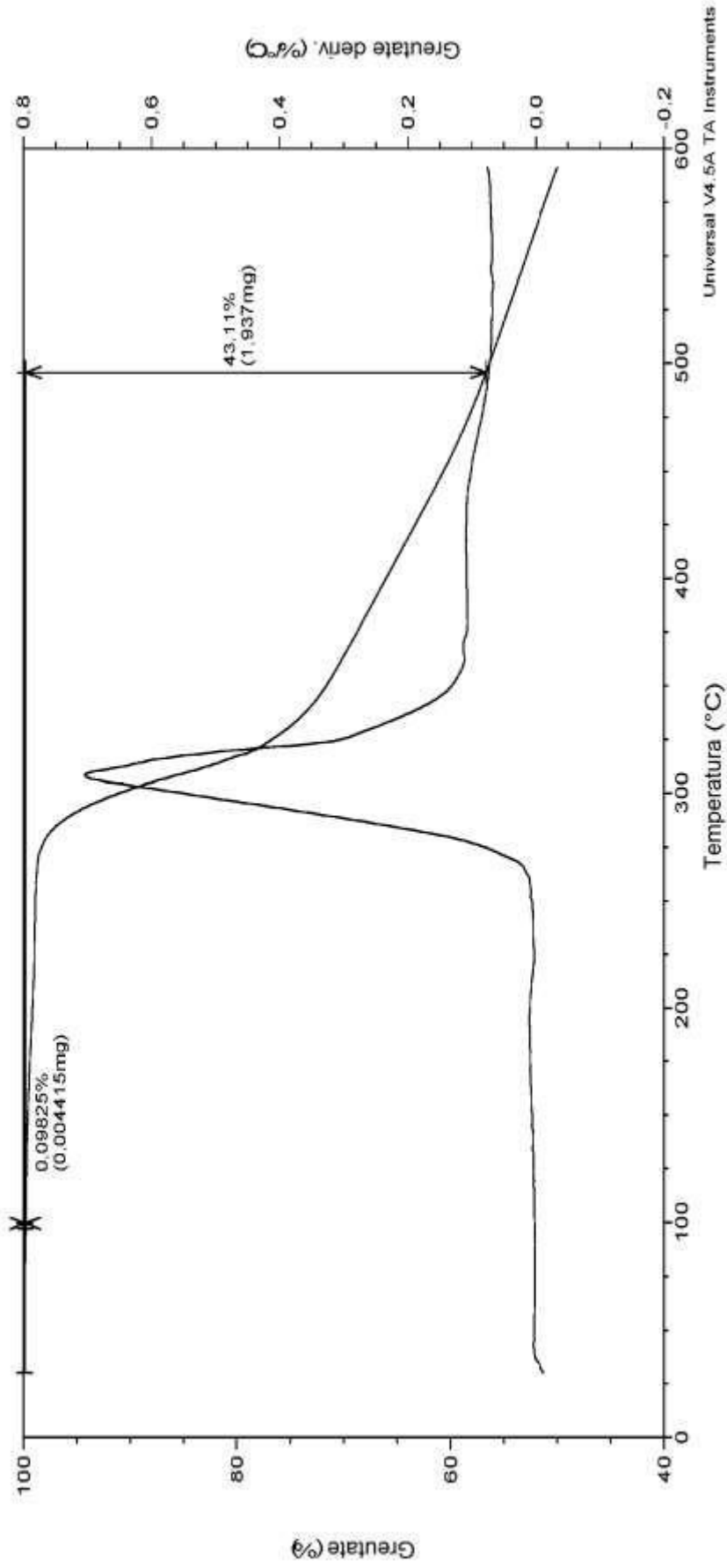


FIG. 54

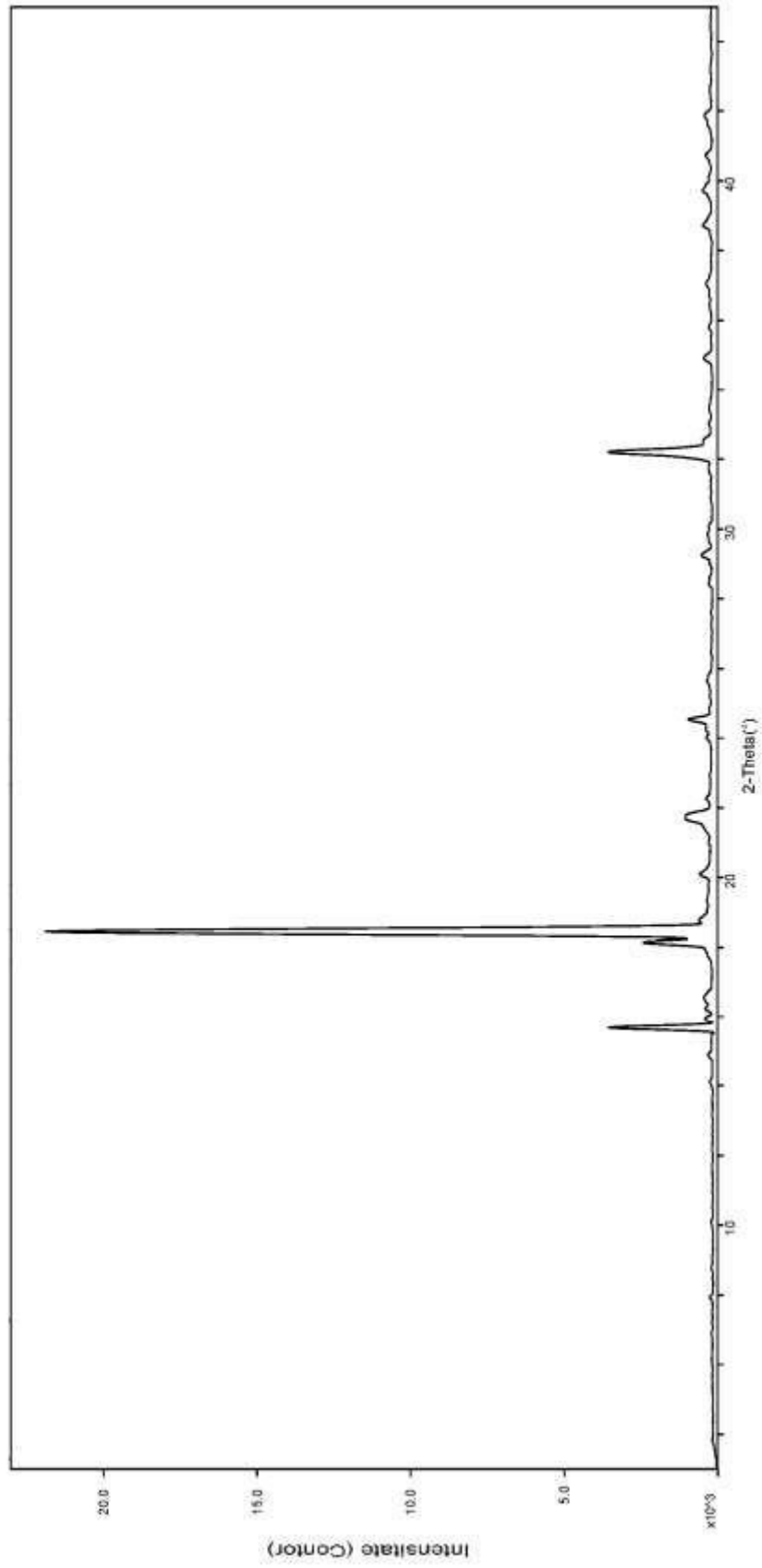


FIG. 55

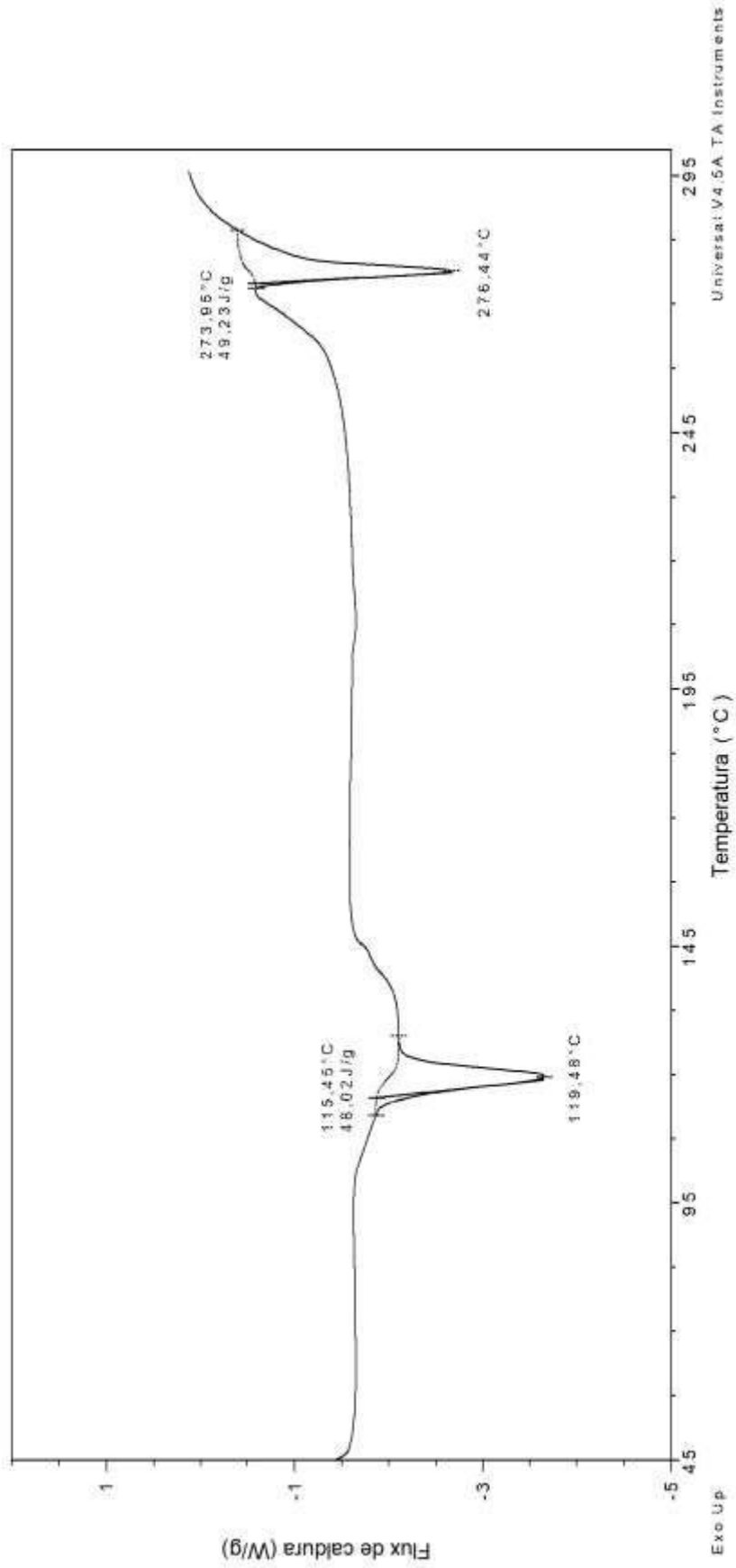


FIG. 56

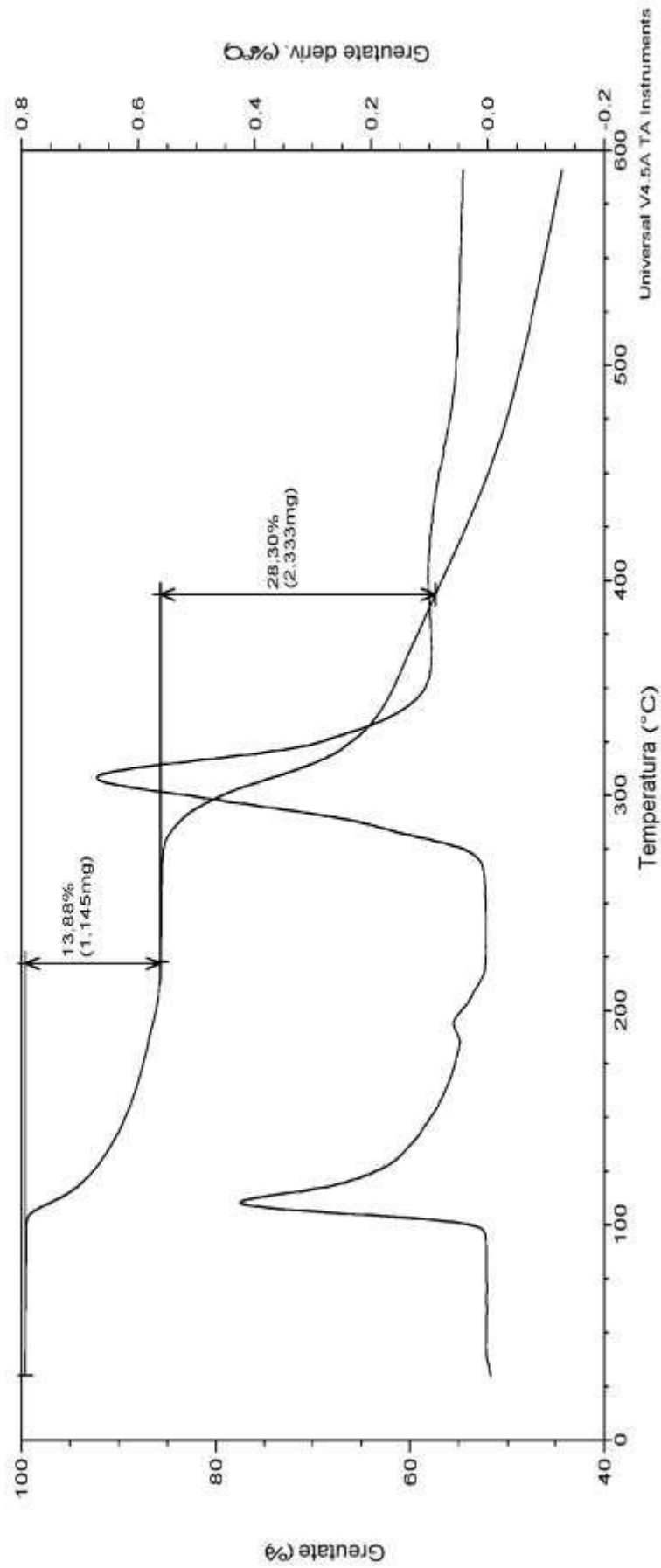


FIG. 57

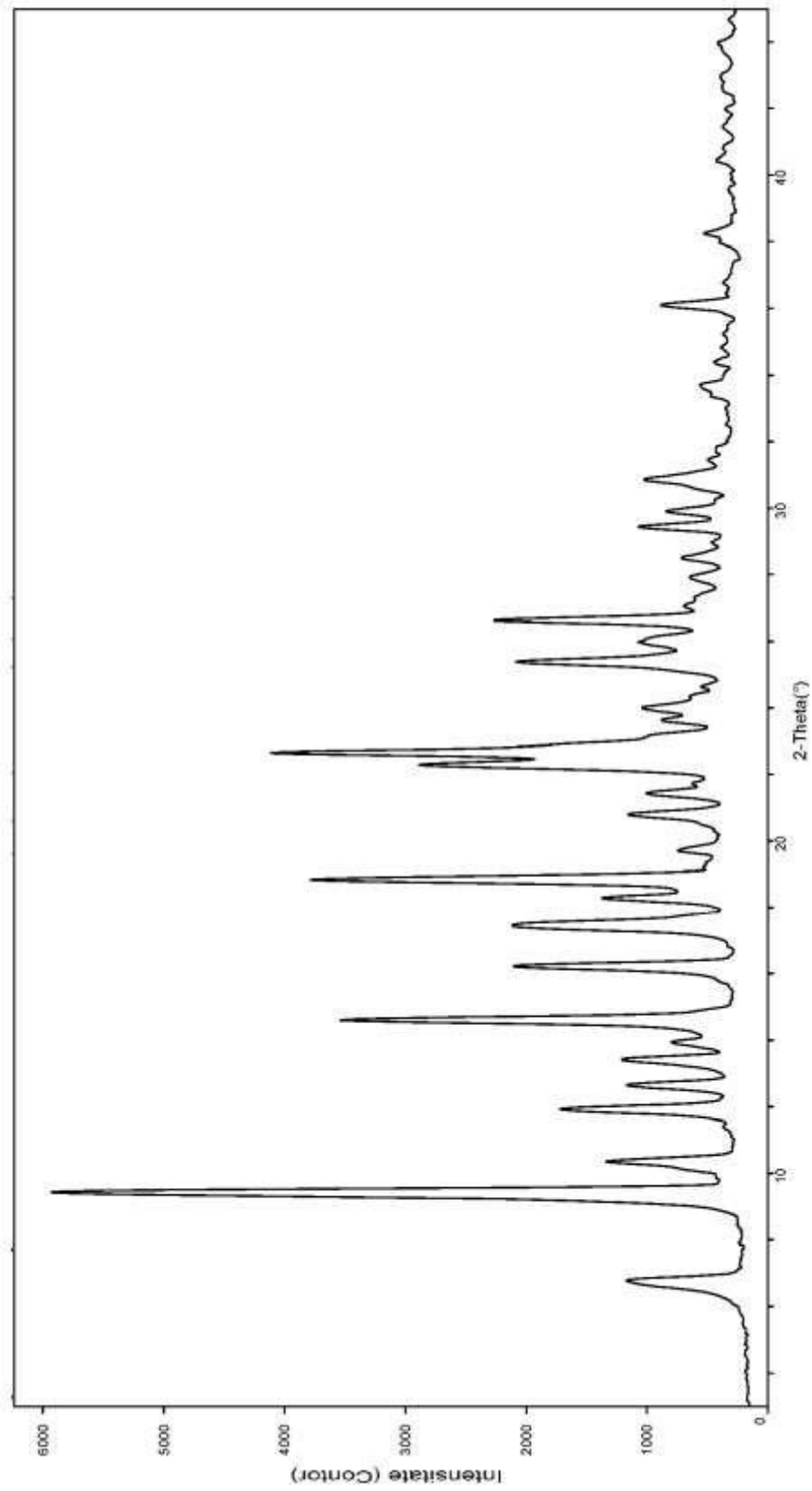


FIG. 58

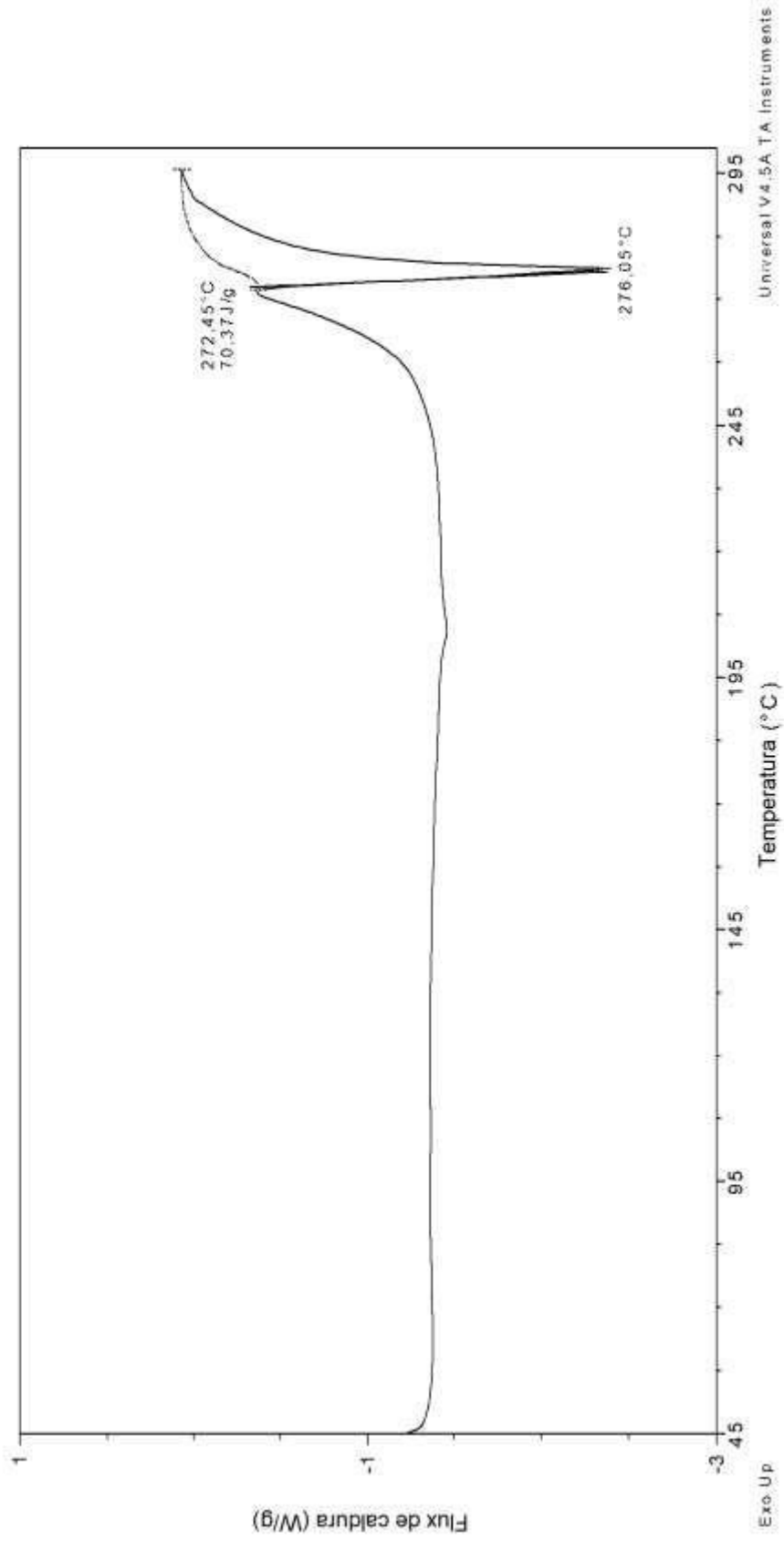


FIG. 59

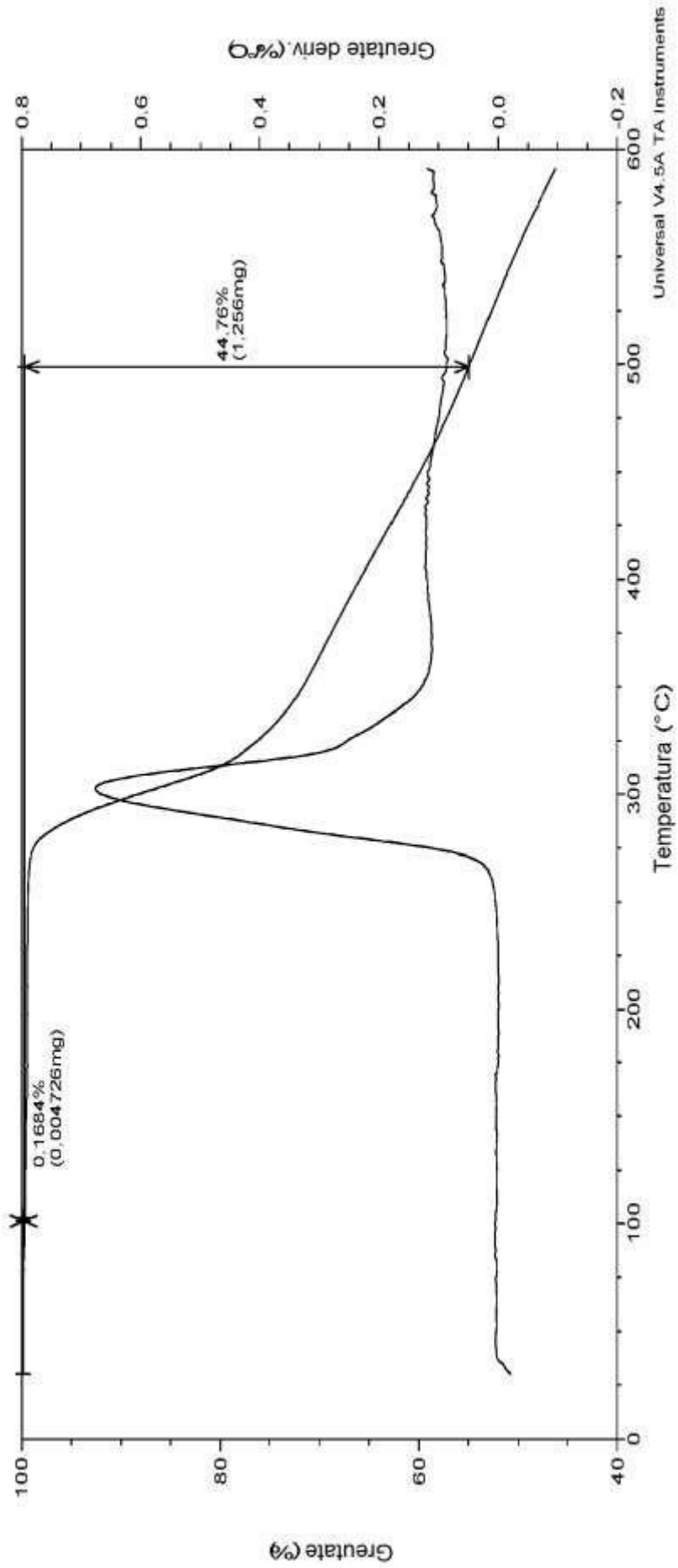


FIG. 60

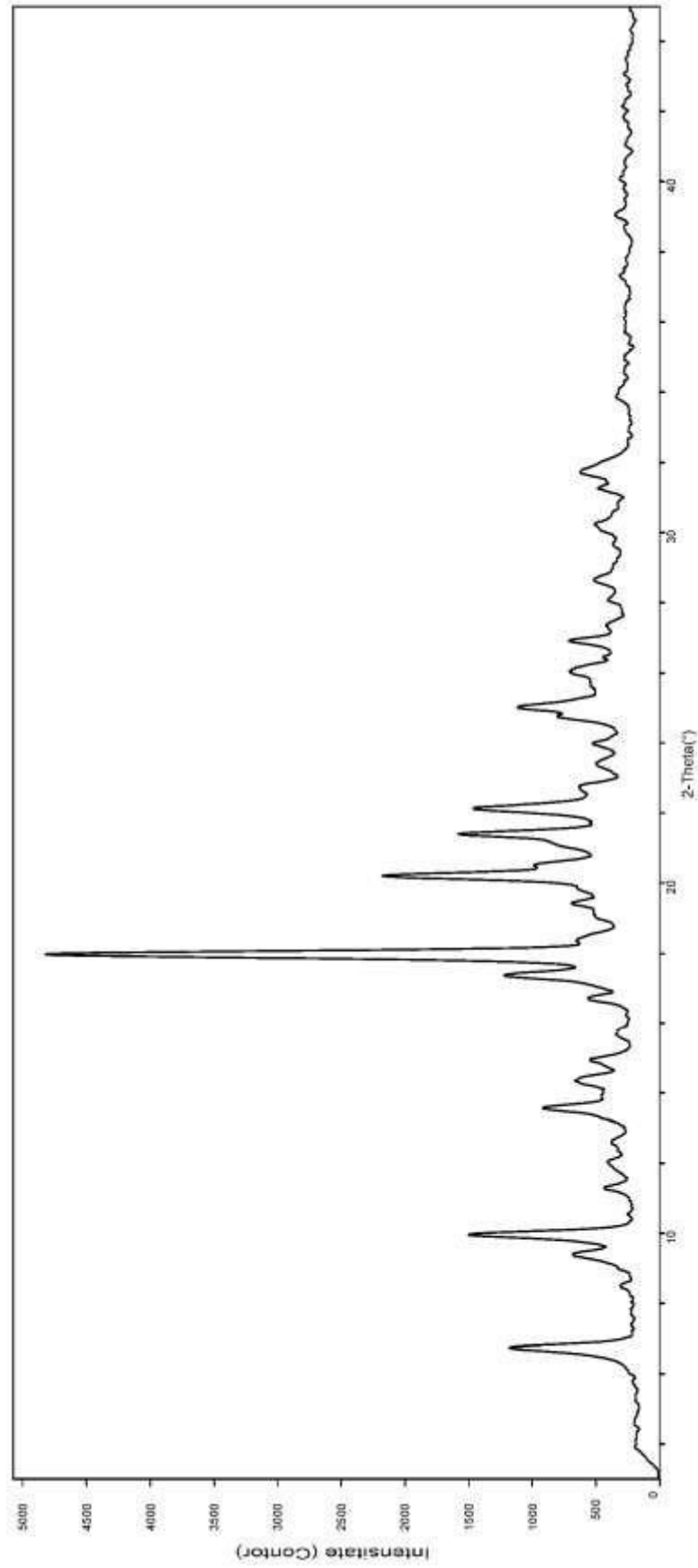


FIG. 61

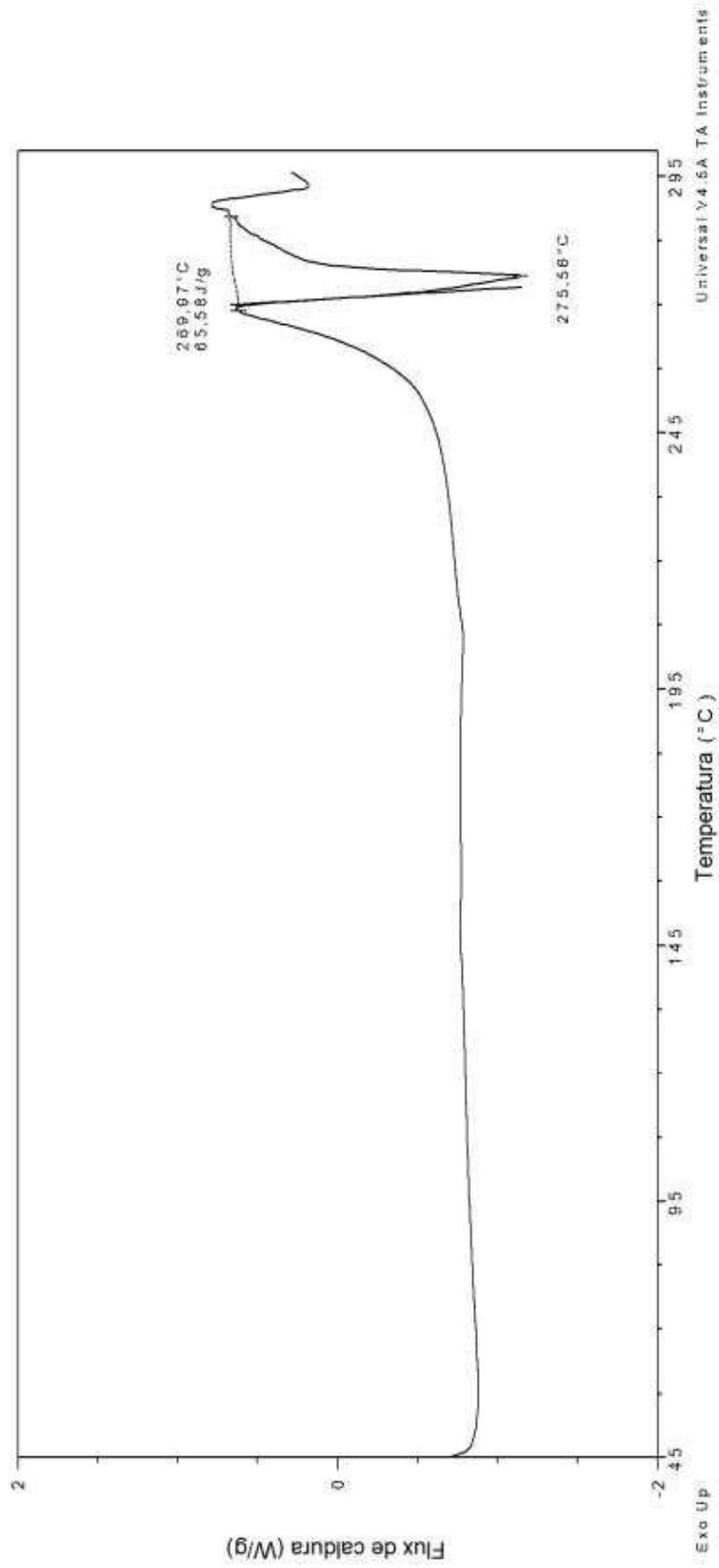


FIG. 62

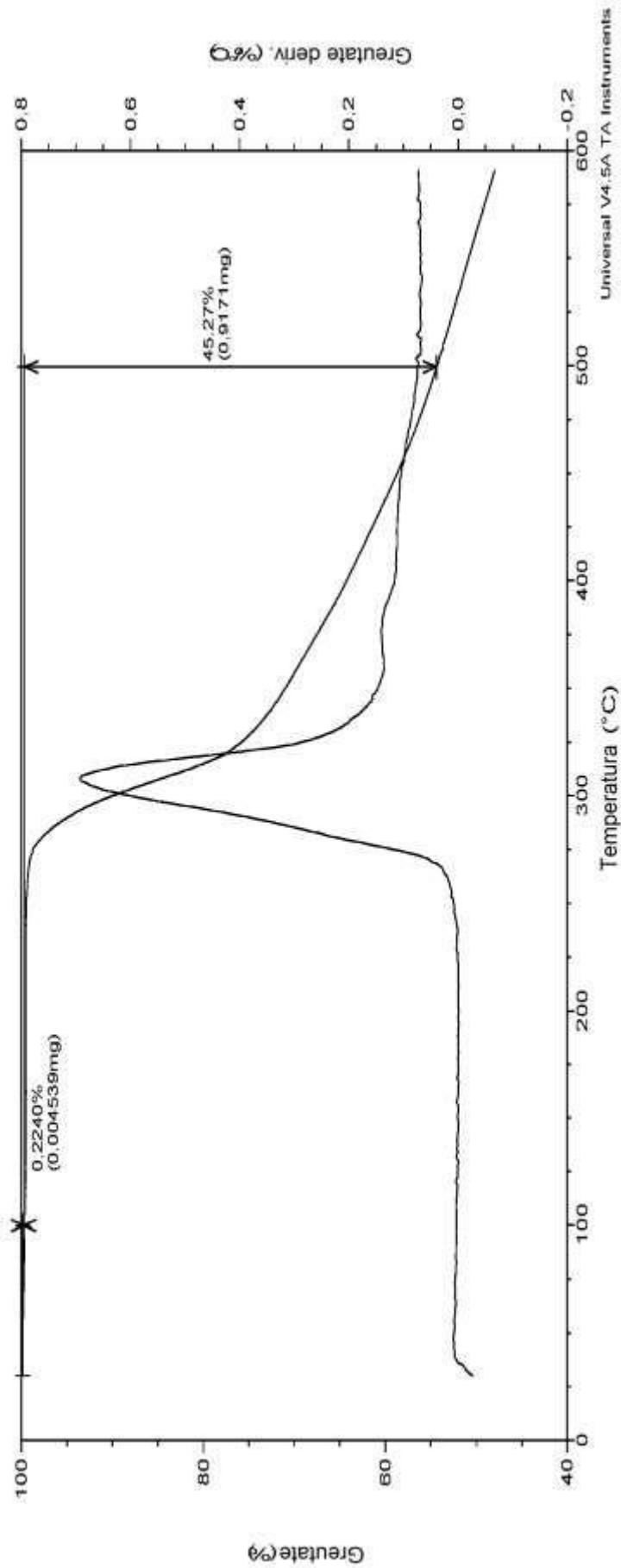


FIG. 63

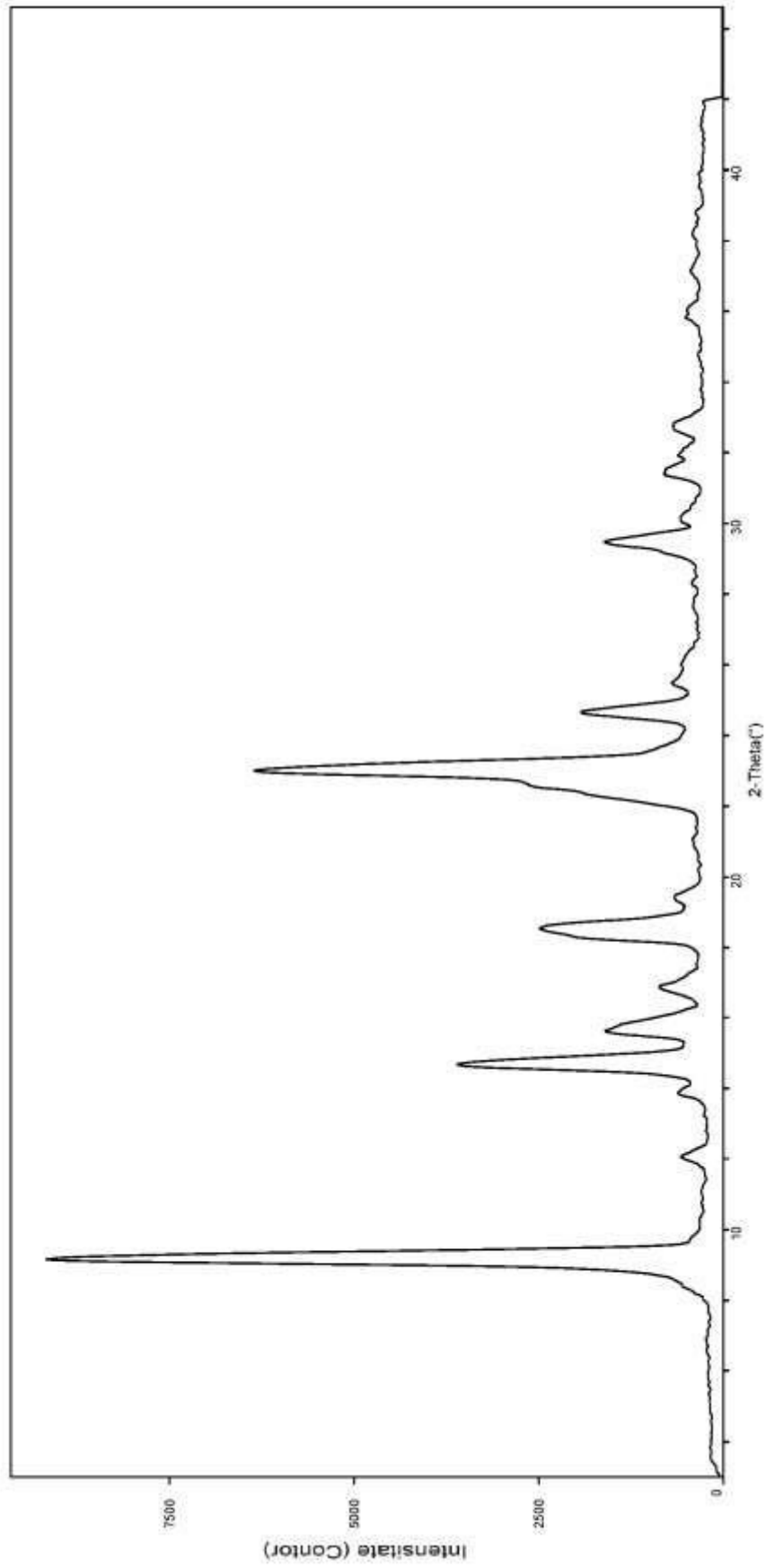


FIG. 64

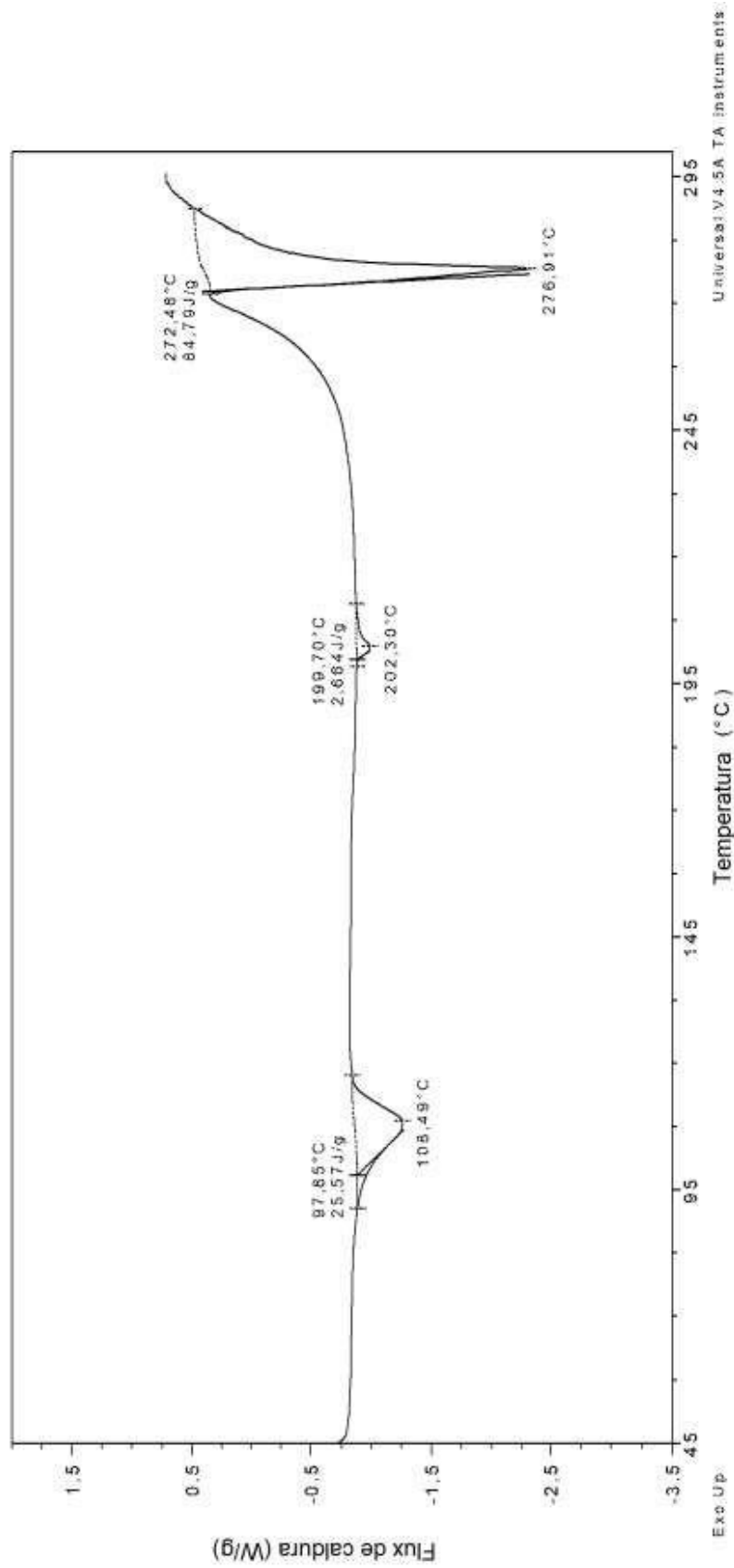


FIG. 65

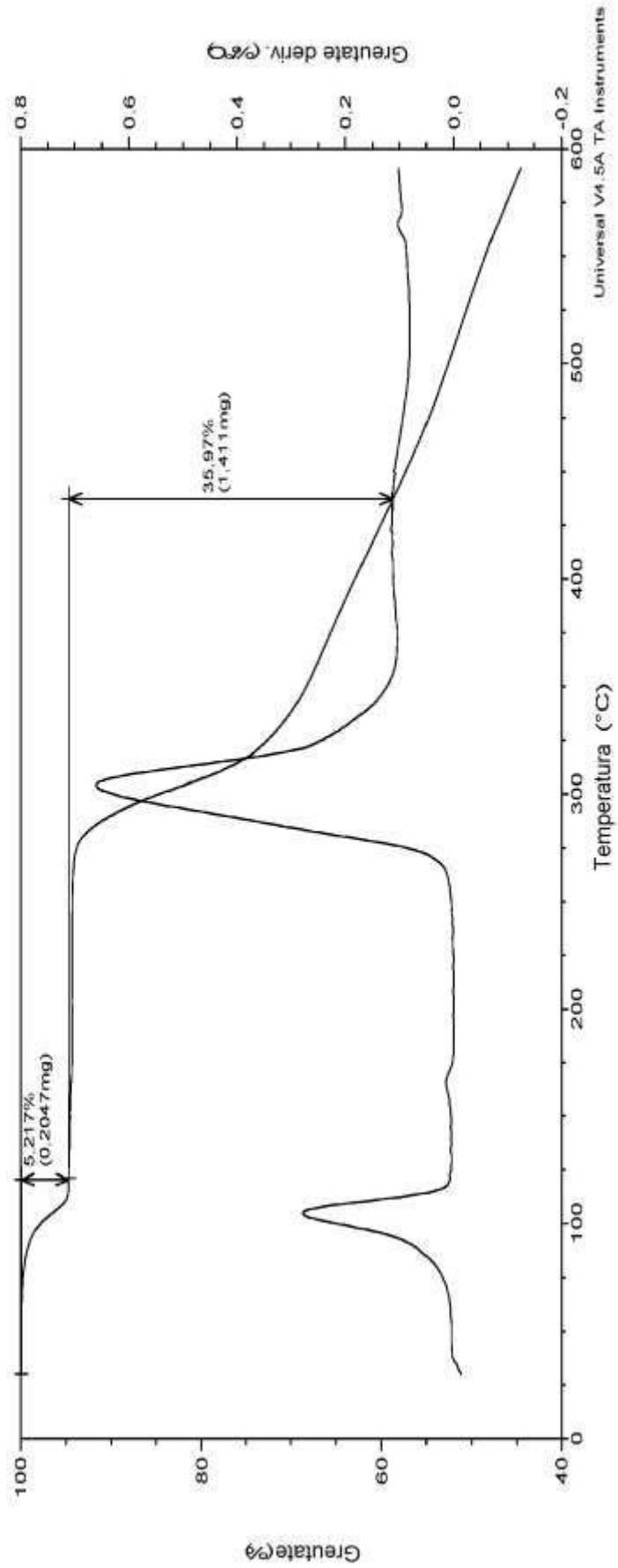


FIG. 66

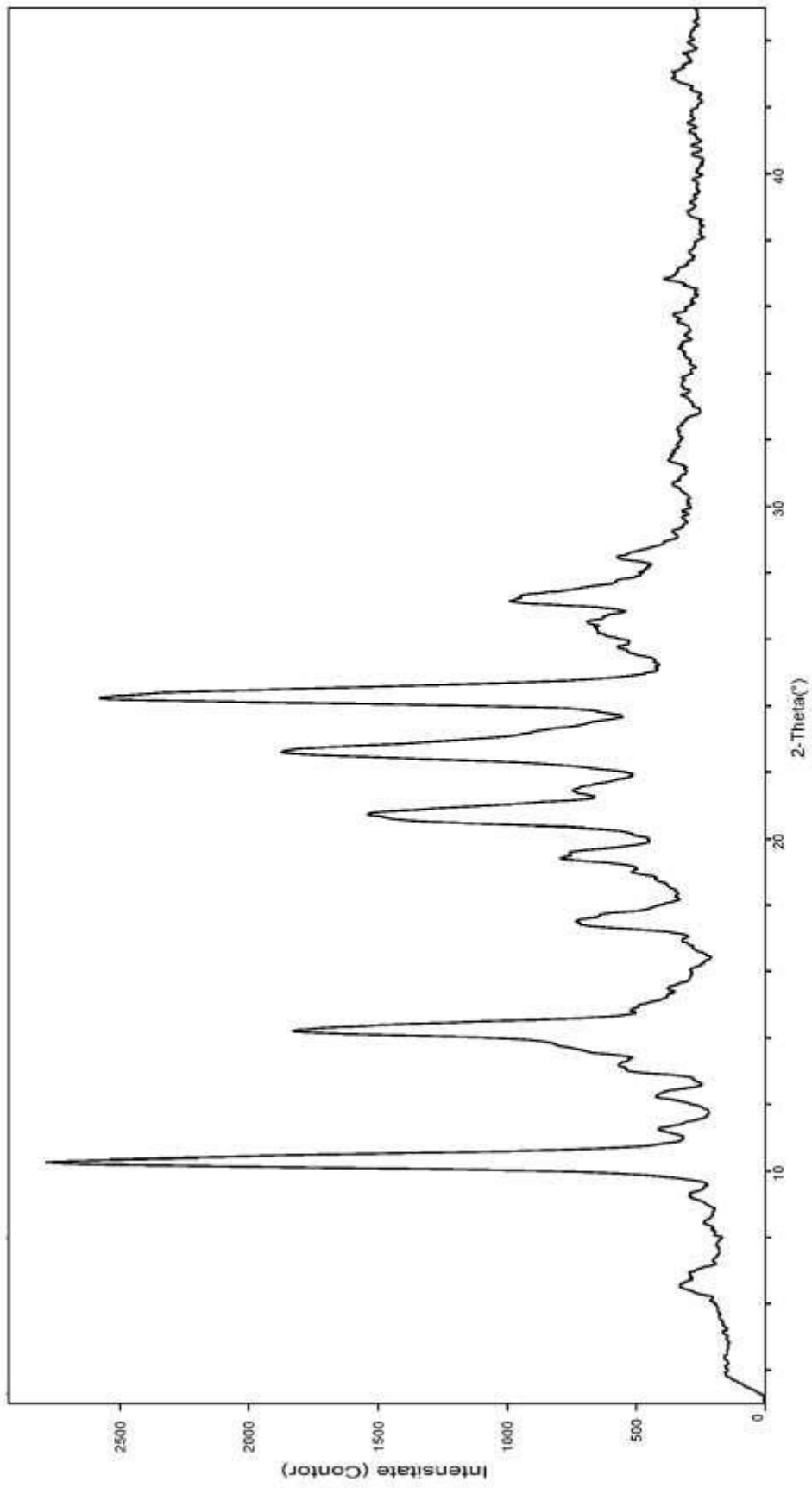


FIG. 67

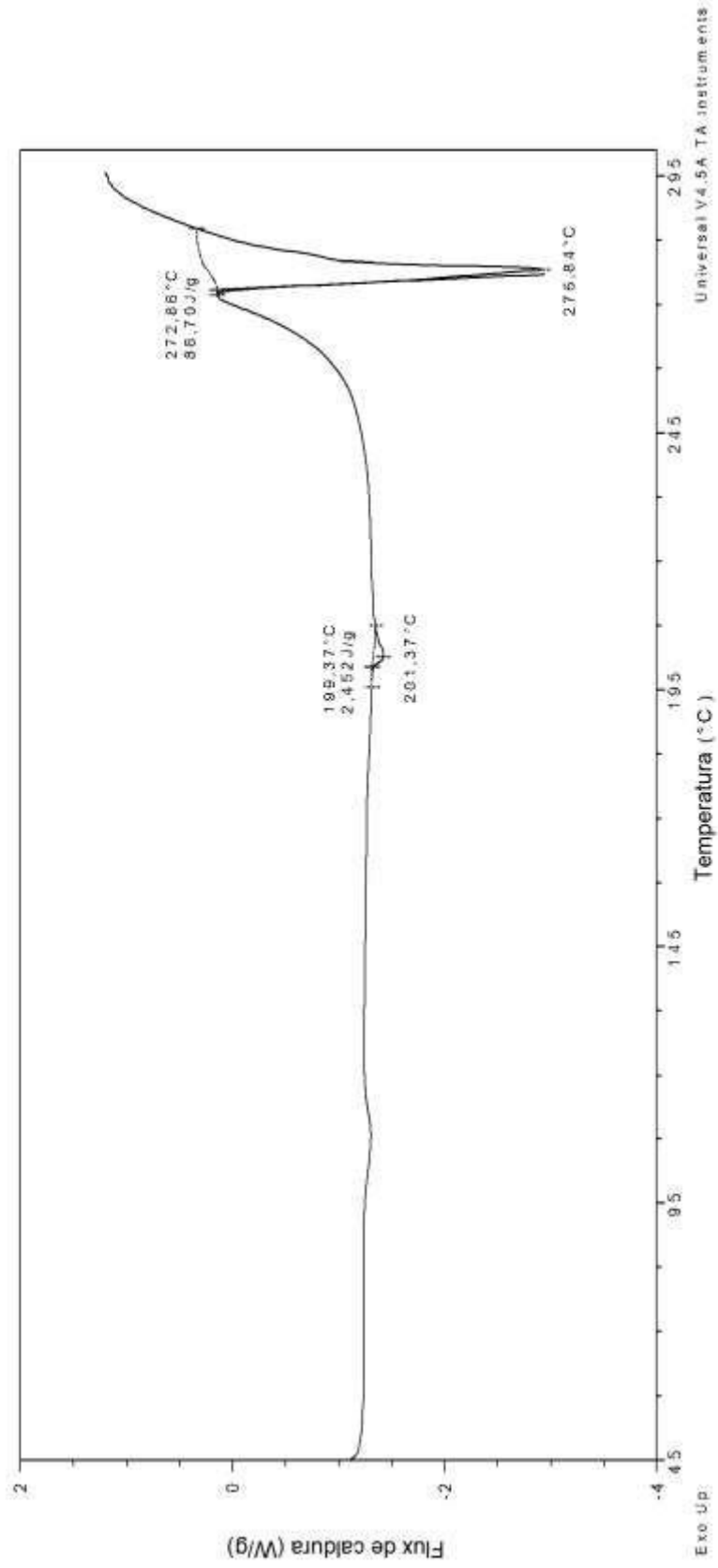


FIG. 68

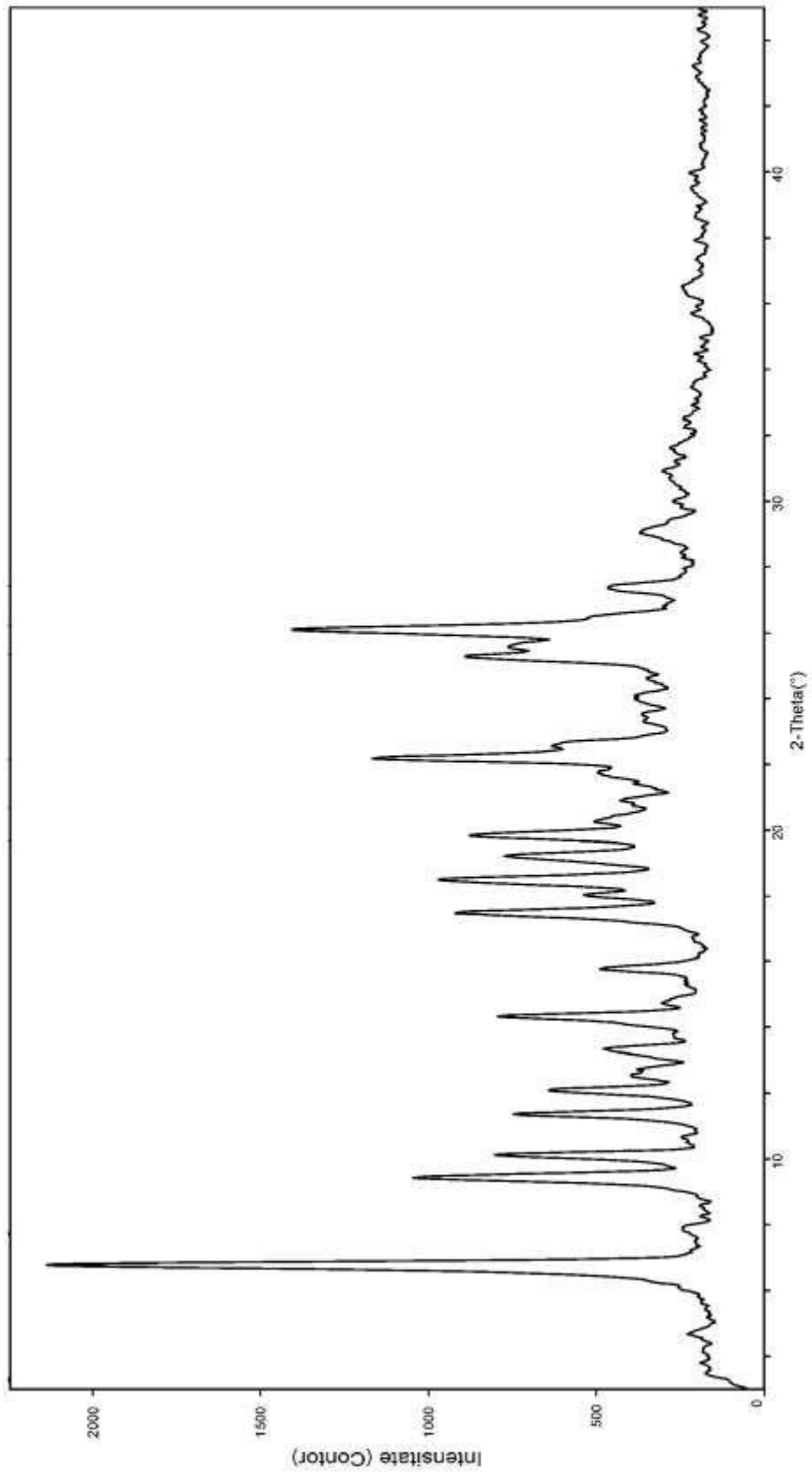


FIG. 69

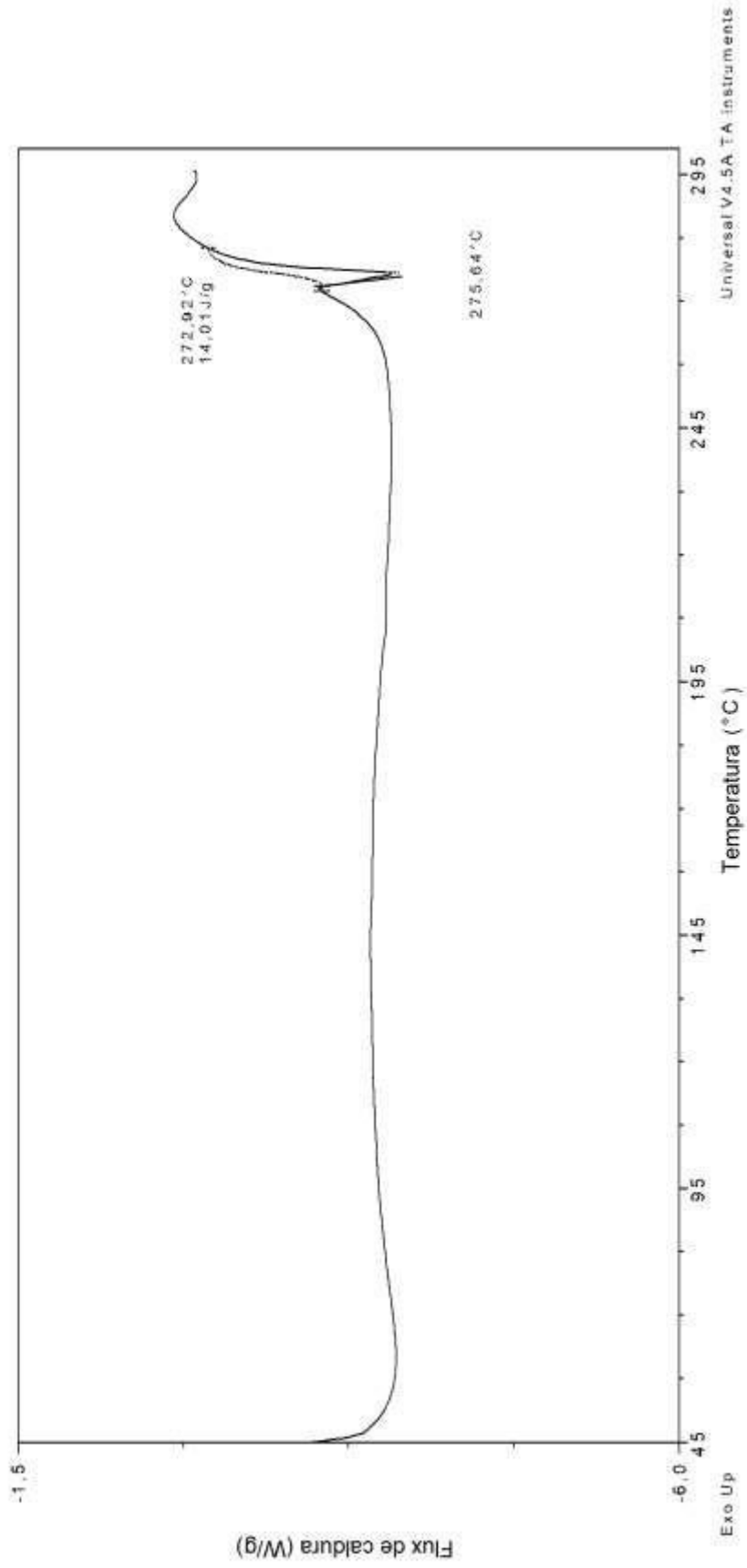


FIG. 70

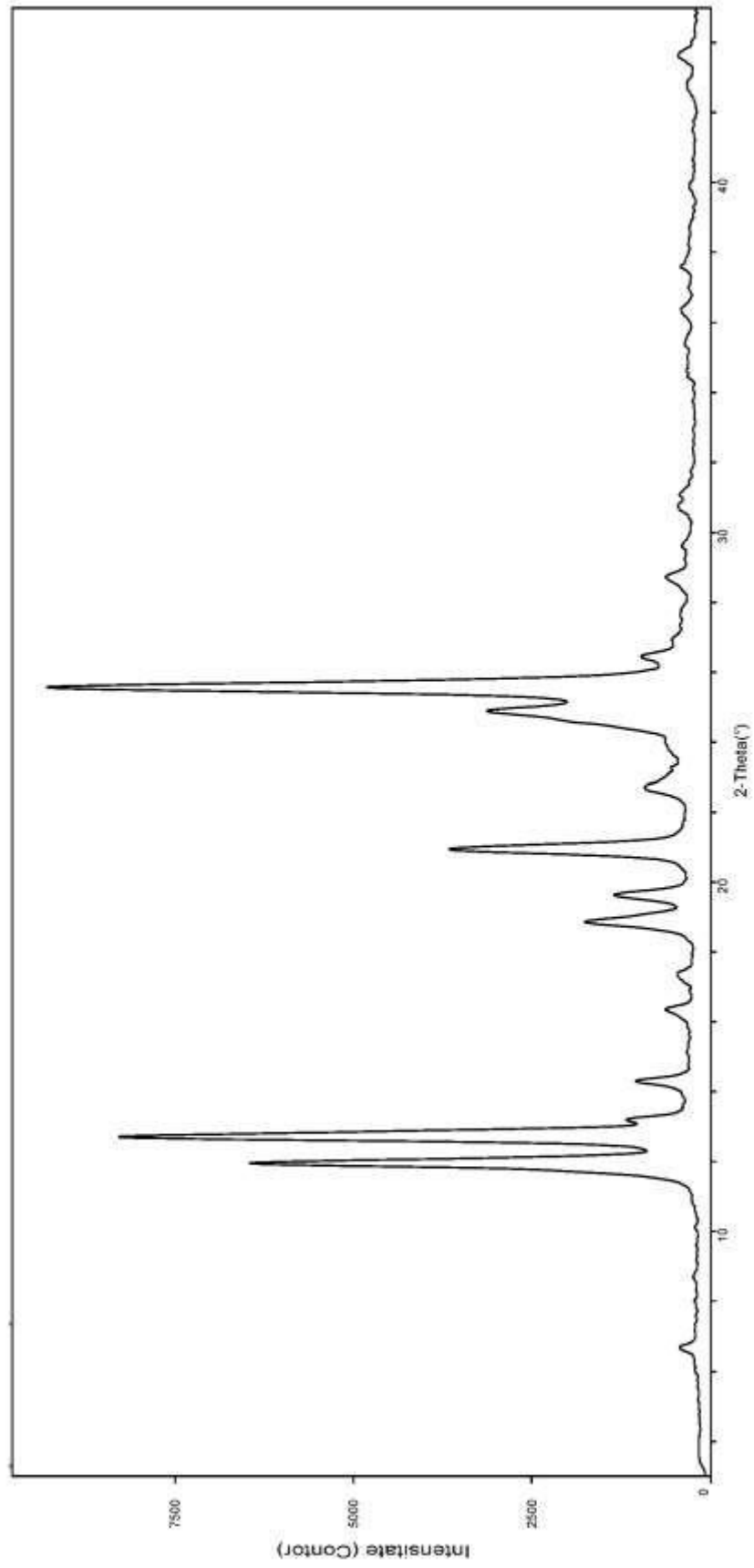


FIG. 71

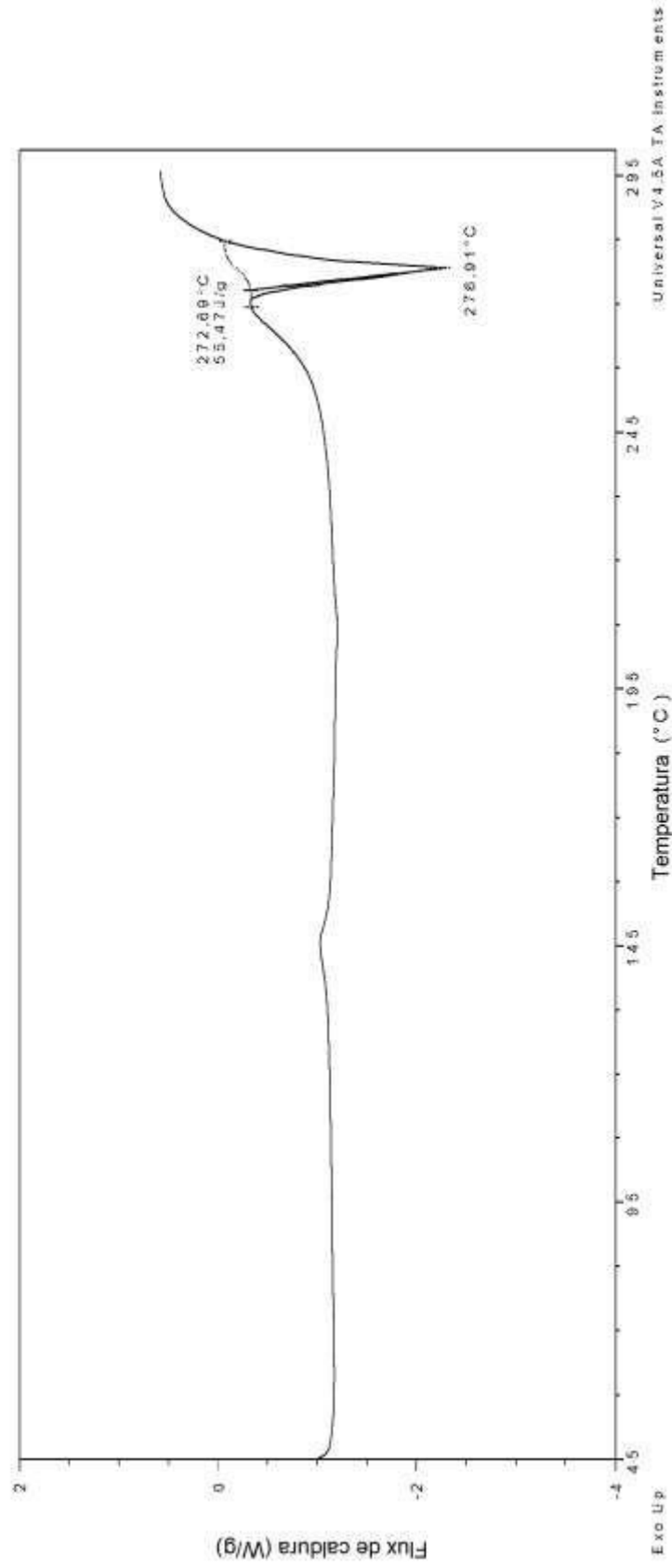


FIG. 72

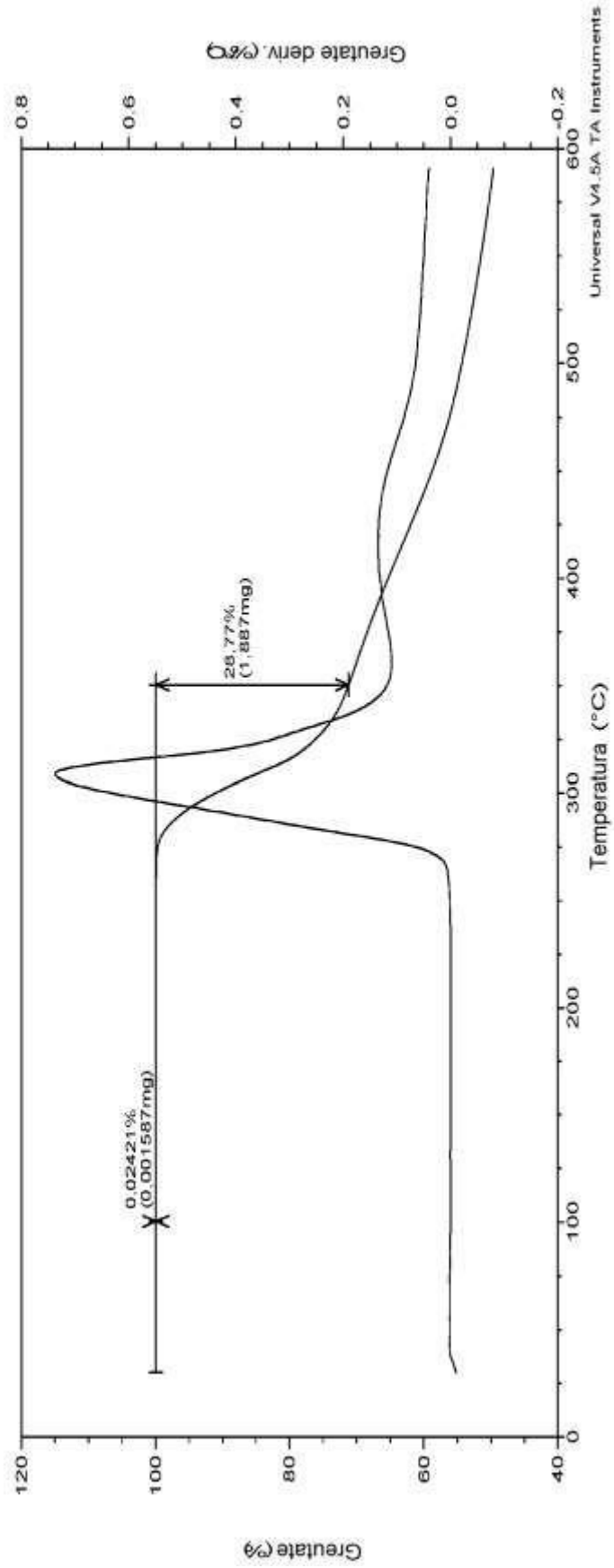


FIG. 73

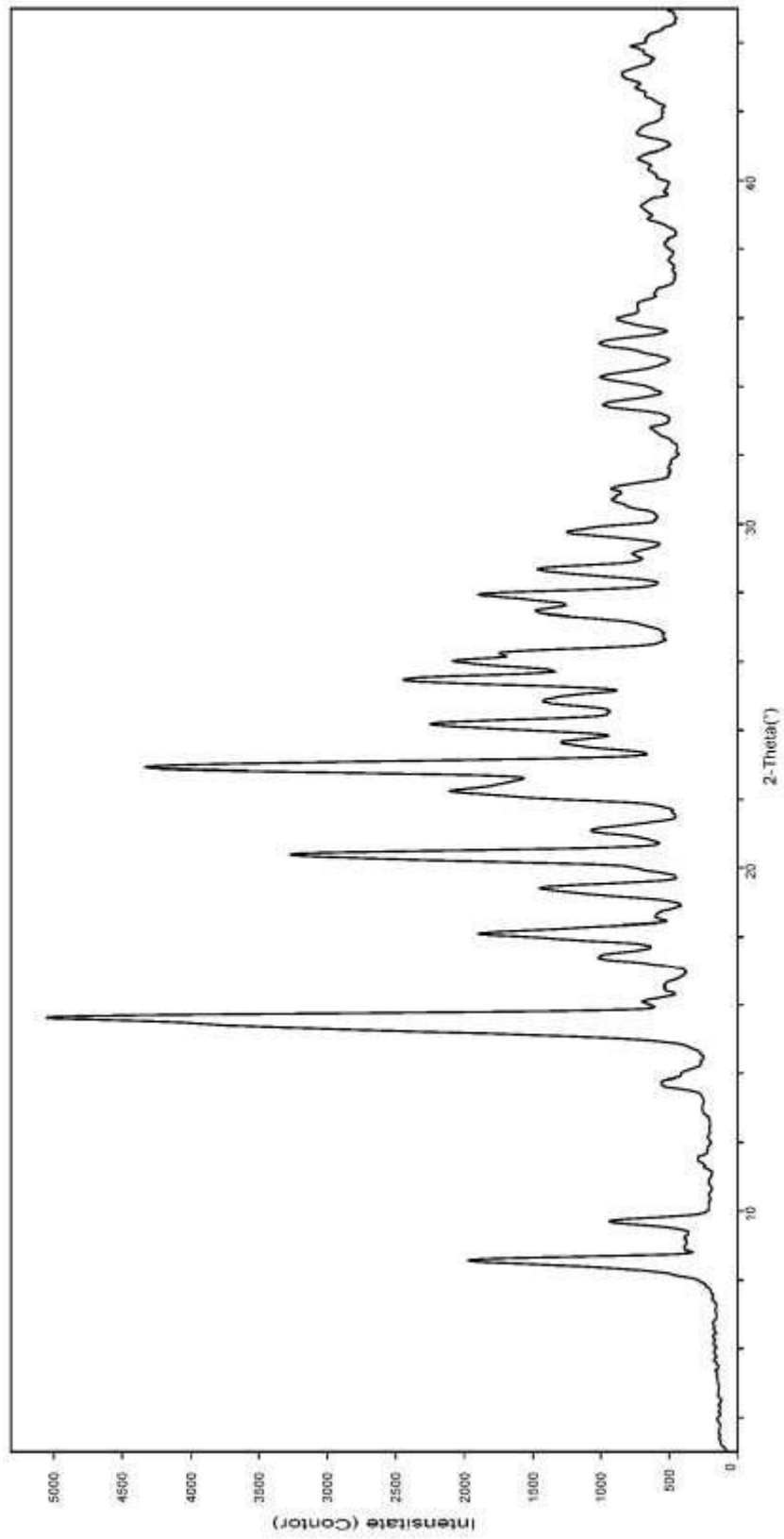


FIG. 74

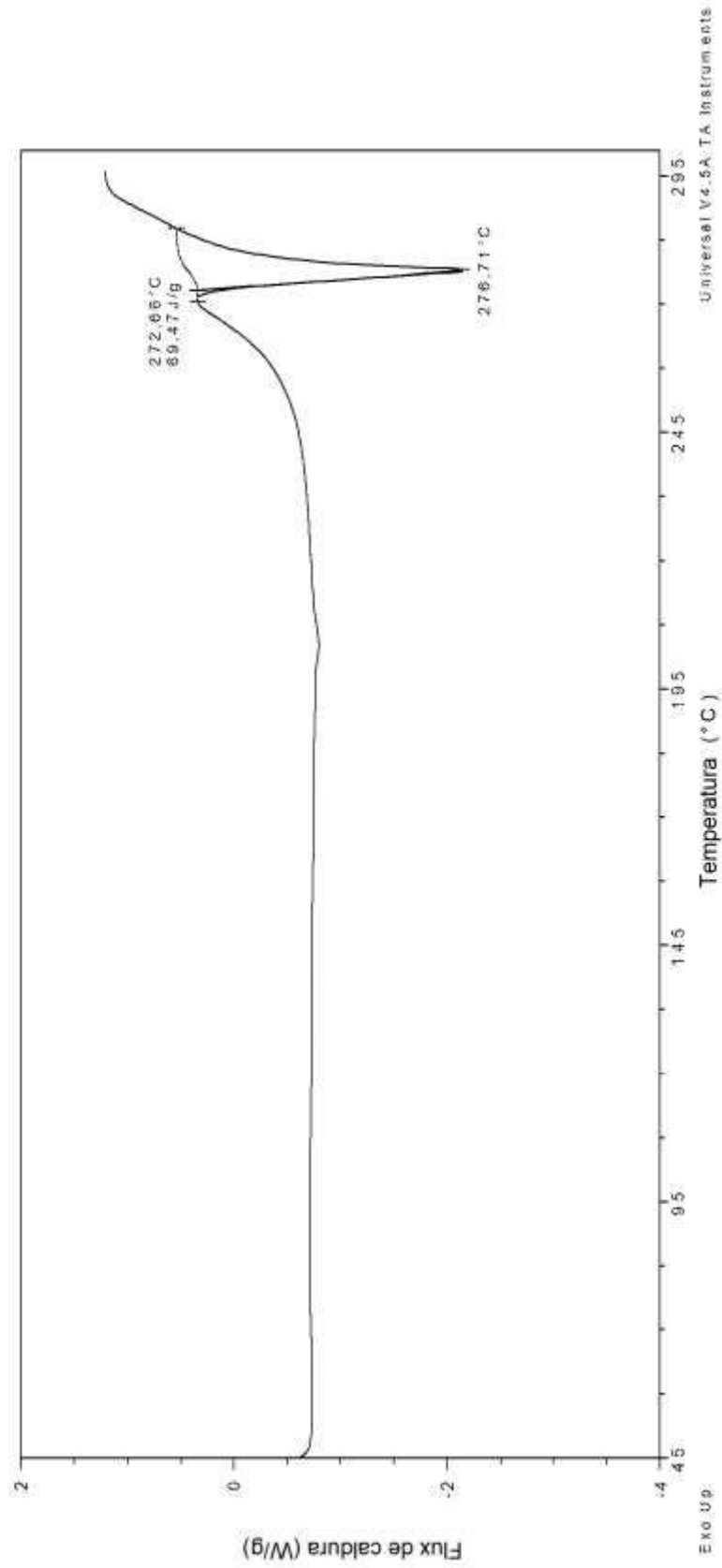


FIG. 75

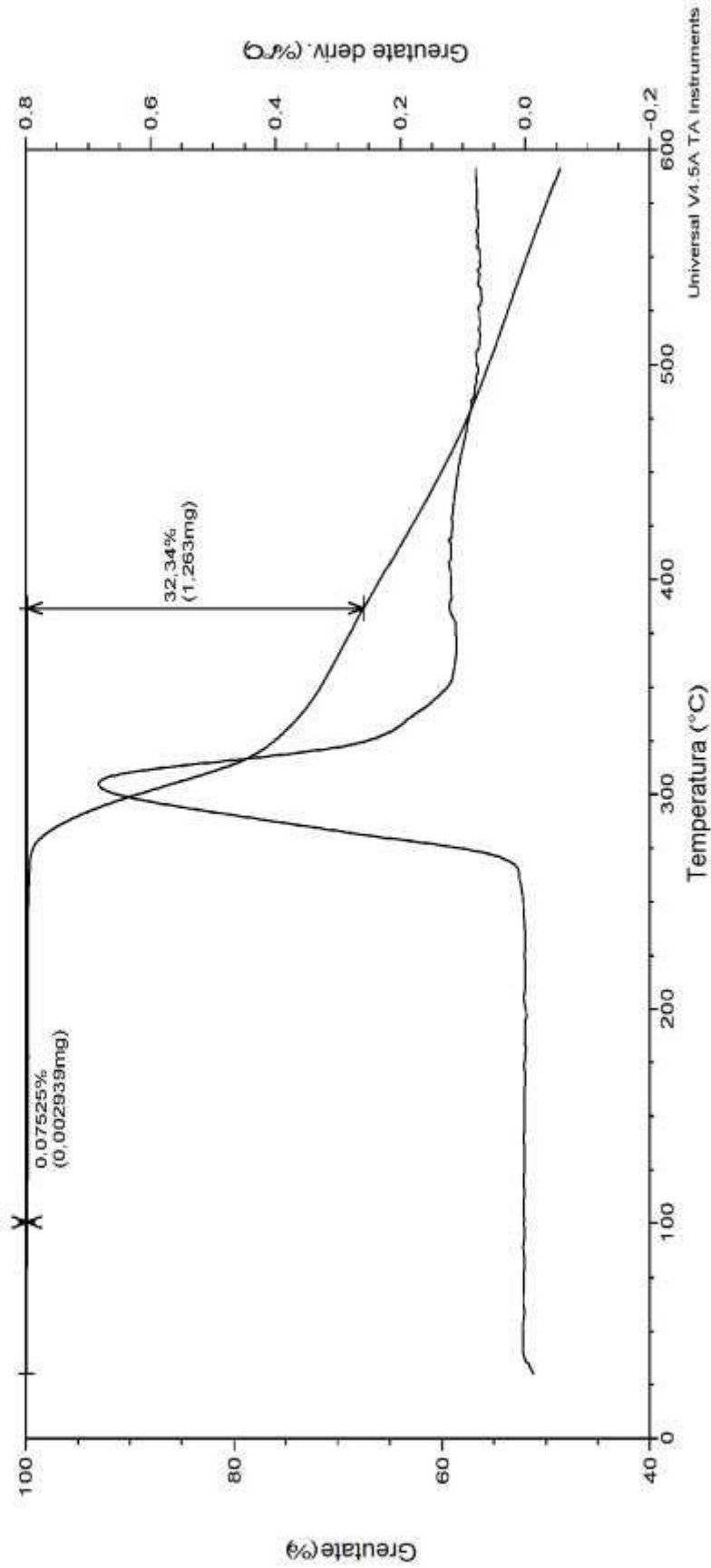


FIG. 76

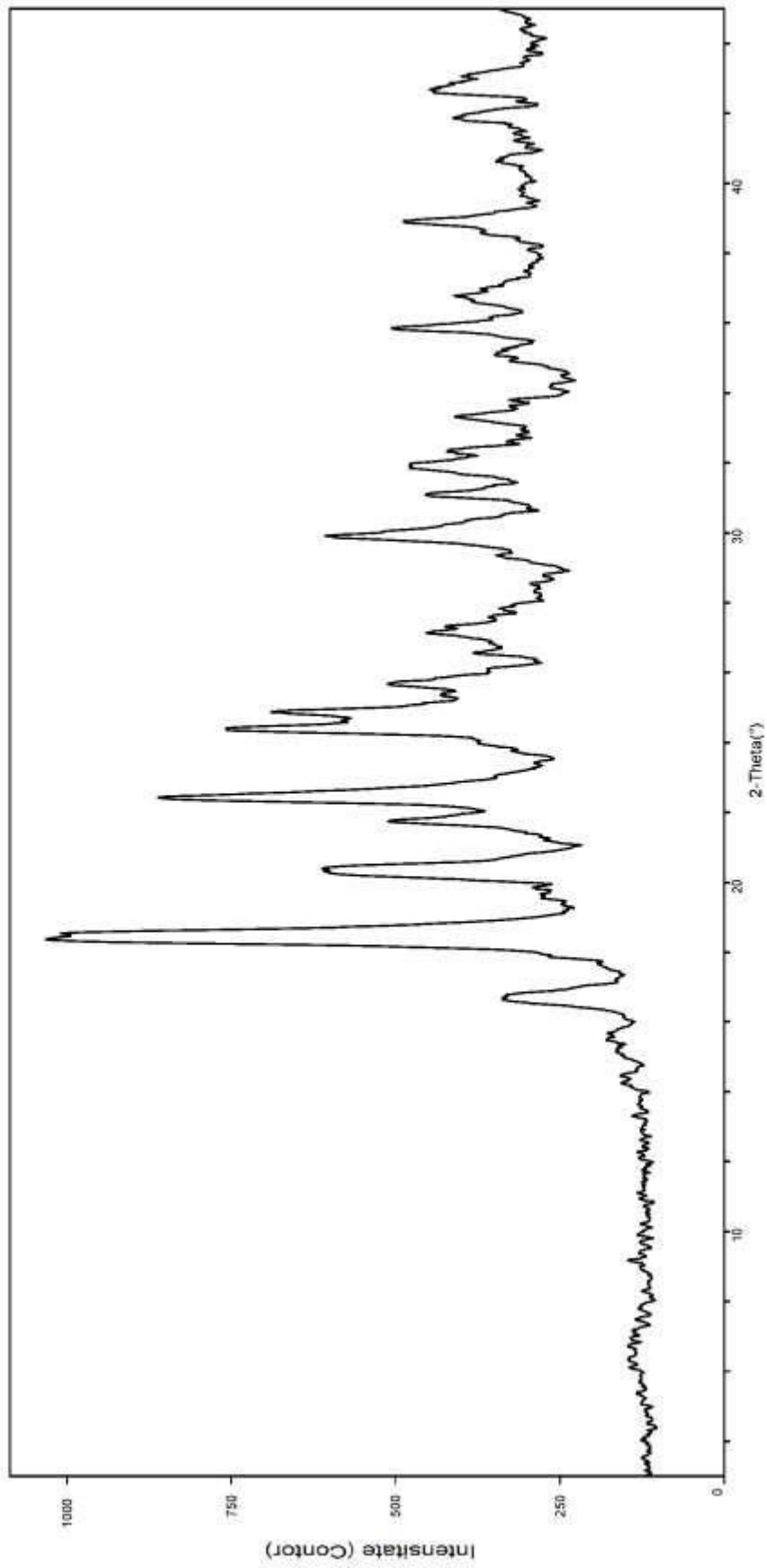


FIG. 77

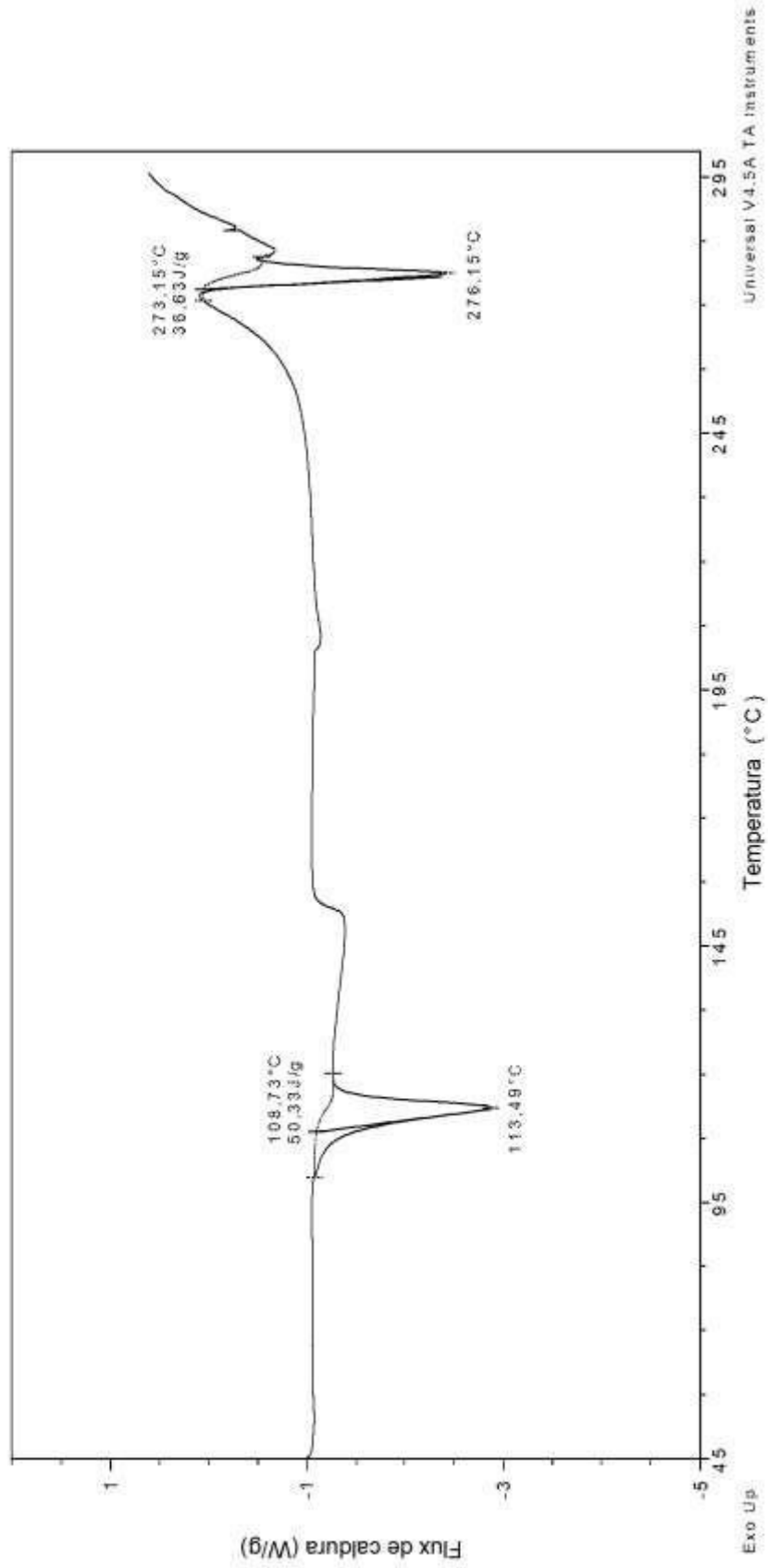


FIG. 78

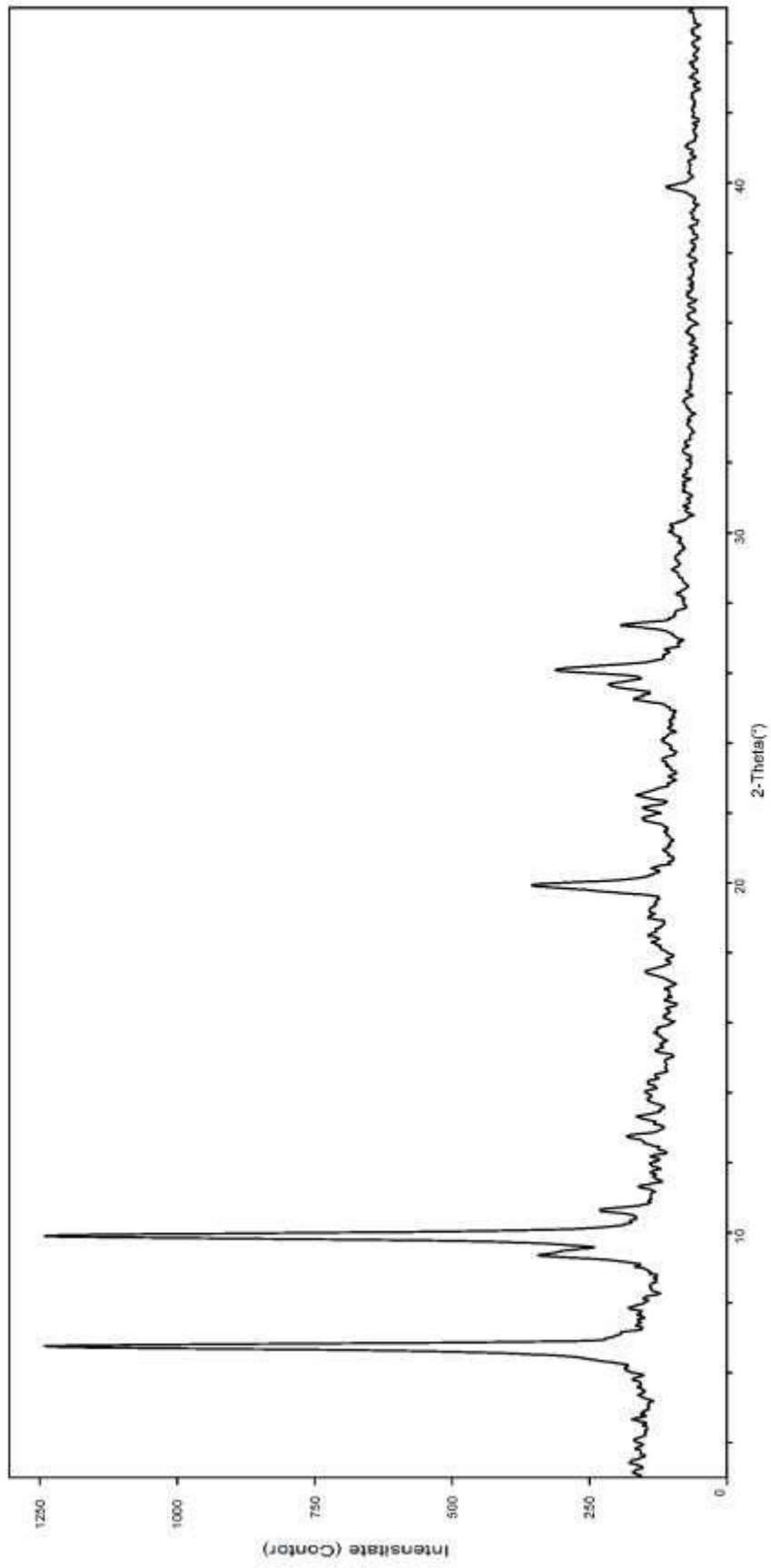


FIG. 79

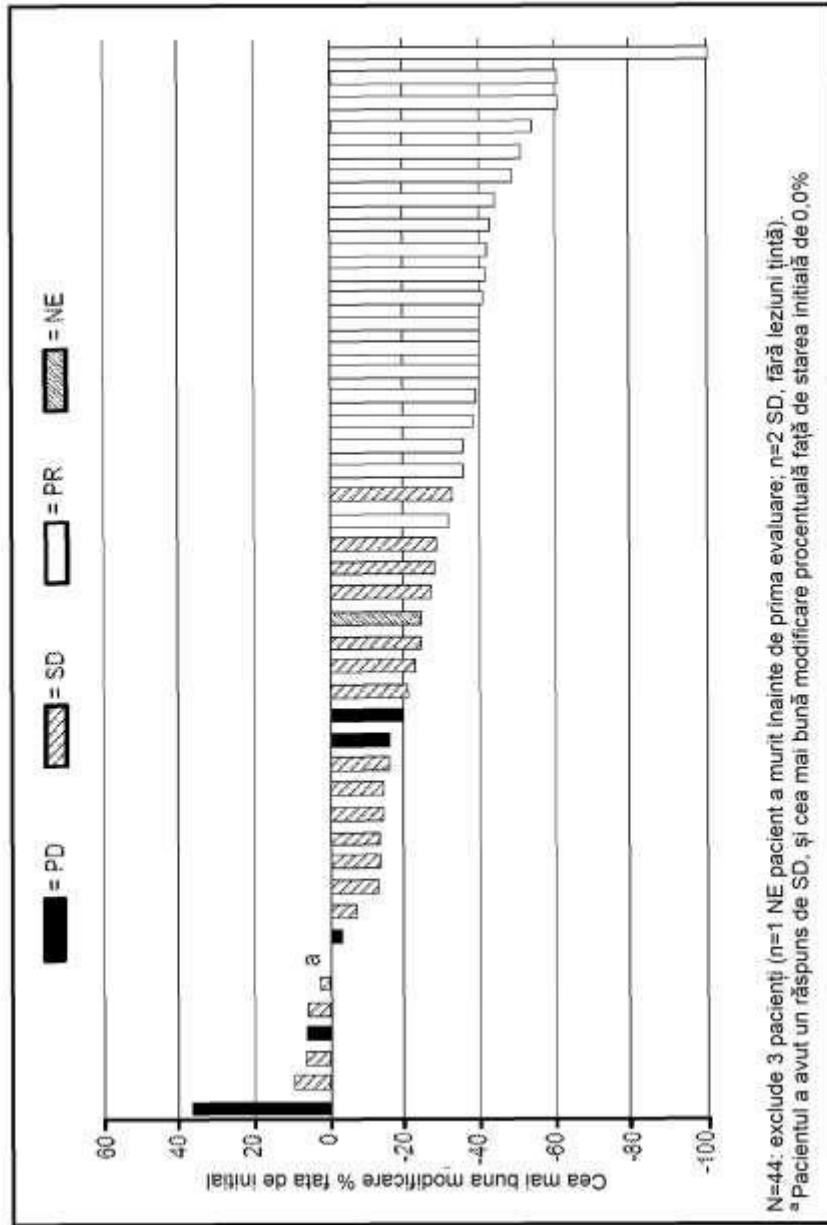


FIG. 80

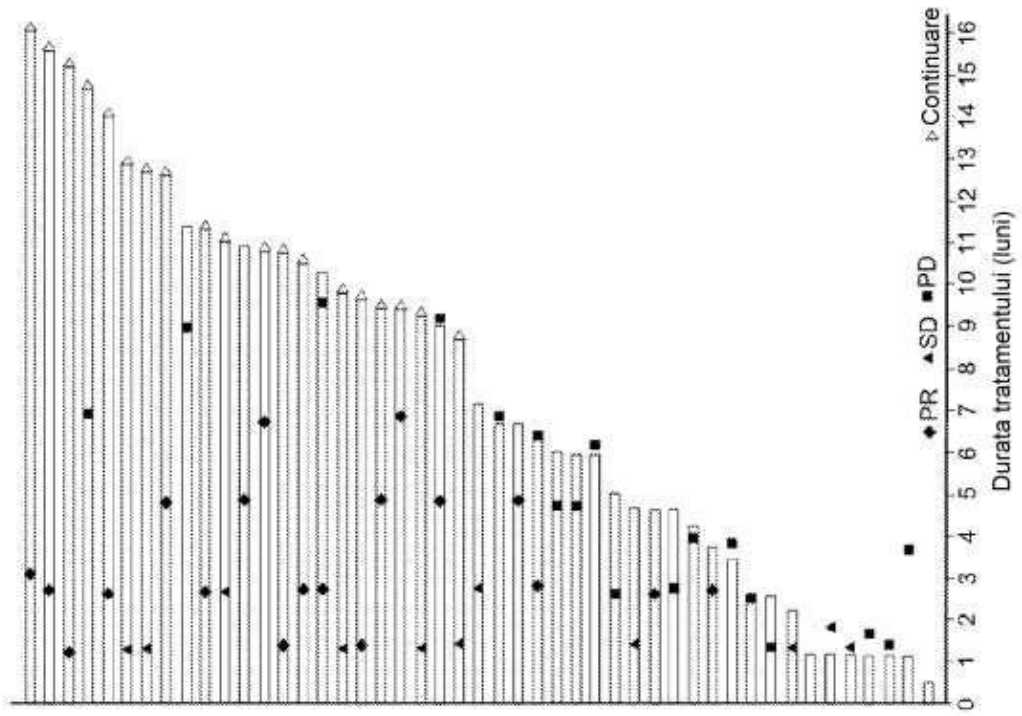


FIG. 81

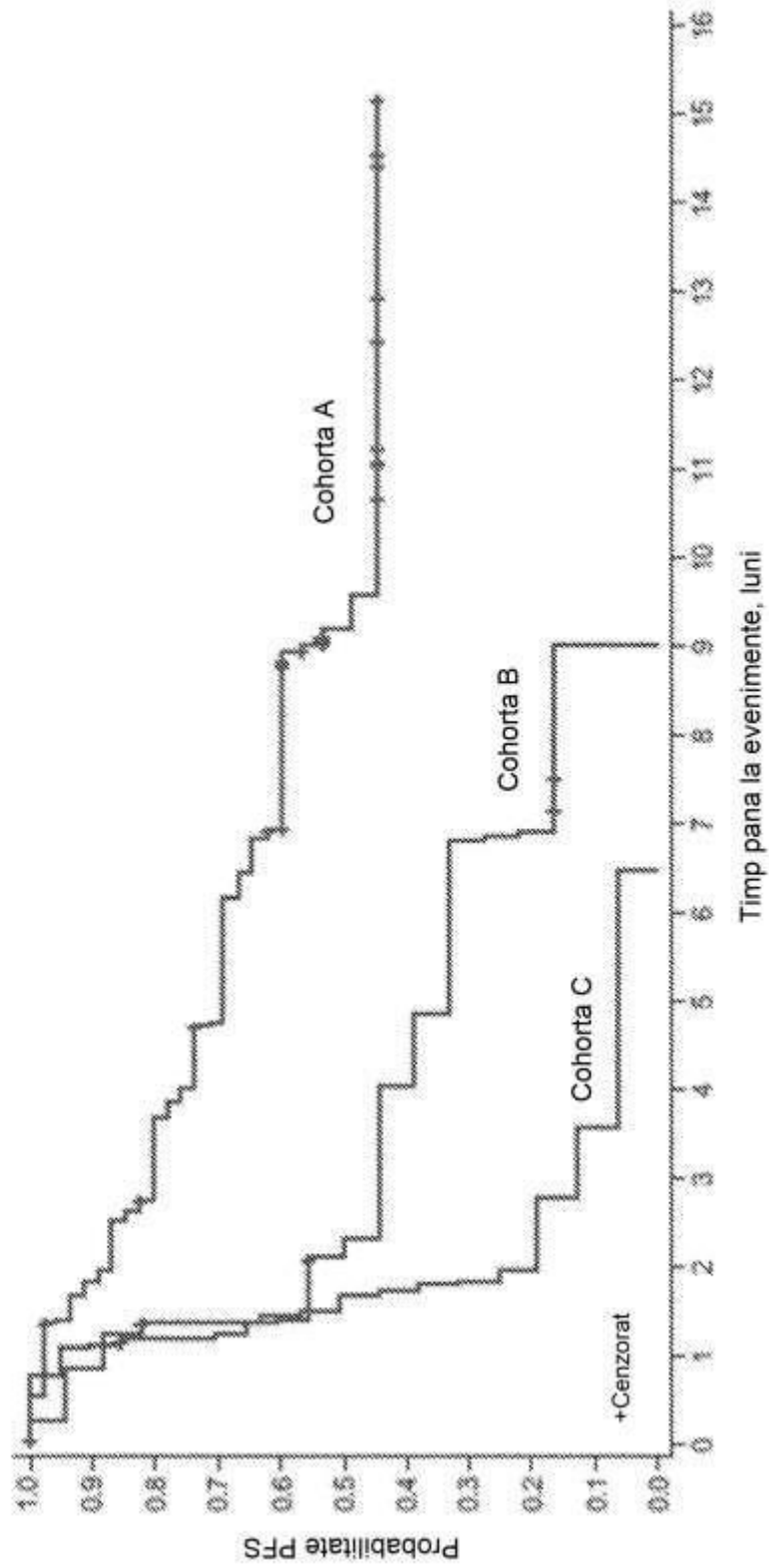
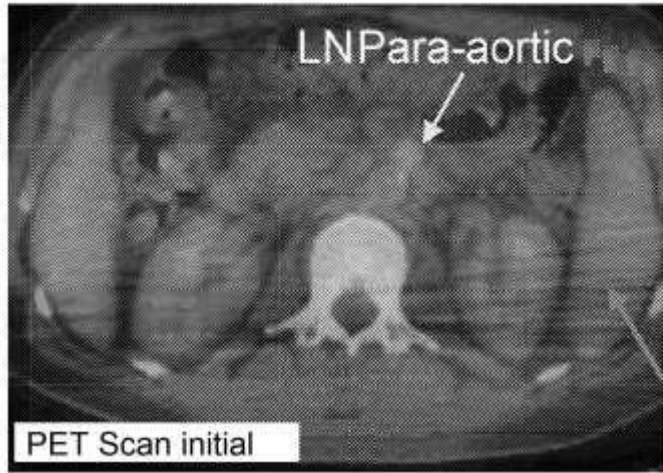
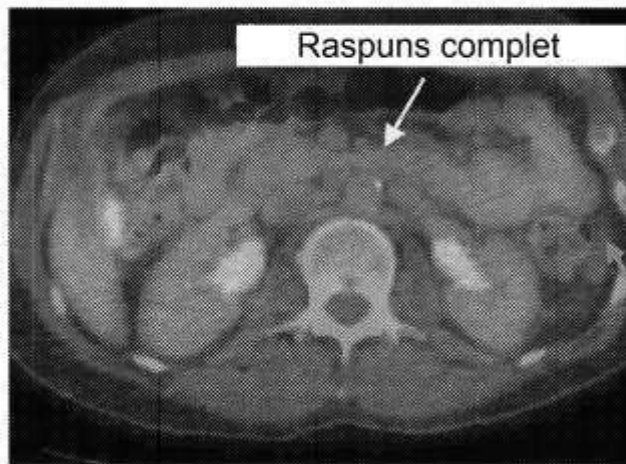


FIG. 83



Splenomegalie

FIG. 84



Splenomegalie
rezolvata