1. (7S,13R)-11-fluor-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f[1,4,8,10]] benzoksatriazaciklotridecin-4(SH)-ono laisvos bazės kristalinė polimorfinė forma.

2. Kristalinė polimorfinė forma pagal 1 punktą, kur kristalinės polimorfinės formos rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos schema, apima smailę difrakcijos kampui (2θ) esant 27,4±0,1;

rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos schema, apima smaile difrakcijos kampams (2θ) esant 9,4±0,1 ir 27,4±9,1; arba

rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos schema, apima smailę difrakcijos kampams (2θ) esant 9,4±0,1, 18,8±0,1 ir 27,4±9,1; arba

rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos schema, apima smailę difrakcijos kampams (2θ) esant 9,4±9,1, 16,5±0,1, 18,8±0,1 ir 27,4±9,1; arba

rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos schema, apima smailę difrakcijos kampams (2θ) esant 9,4±9,1, 16,5±0,1, 18,8±0,1, 22,8±0,1 ir 27,4±9,1; arba

rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos schema, apima smailę difrakcijos kampams (2θ) esant 9,4±9,1, 16,1±0,1, 16,5±0,1, 18,8±0,1, 22,8±0,1 ir 27,4±9,1; arba

rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos schema, apima smailę difrakcijos kampams (2θ) esant 9,4±9,1, 16,1±0,1, 16,5±0,1, 18,8±0,1, 21,2±0,1, 22,8±0,1 ir 27,4±0,1.

3. Kristalinė polimorfinė forma pagal 1 punktą, kurios rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos schema yra tokia, kaip parodyta pav. 1.

4. Kristalinė polimorfinė forma pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur diferencinės skenuojančios kalorimetrijos (DSC) termogramos lydymosi temperatūra yra apie 345,5 °C, pasirinktinai, kur DSC termograma yra tokia, kaip parodyta pav. 2.

5. Farmacinė kompozicija, apimanti kristalinę polimorfinę formą pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų.

6. Junginys, kurio formulė II

kur R1 ir R2 kiekvienas nepriklausomai yra H arba PG, kur PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts, ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas.

7. Junginys pagal 6 punktą, kur R1 ir R2 yra PG.

8. Junginys pagal 6 punktą, kur R2 yra H.

9. Junginys pagal 6 arba 8 punktą, kur R1 yra H.

10. Junginys pagal 6 arba 8 punktą, kur R1 yra PG.

11. Junginys pagal 6 arba 9 punktą, kur R2 yra PG.

12. Junginys pagal bet kurį vieną iš 6-11 punktų, kur R3 ir R4 yra metilas.

13. Junginys pagal bet kurį vieną iš 6-12 punktų, kur PG yra Boc.

14. Junginys pagal 6 punktą, kurio formulė yra

15. Gamybos būdas junginio, kurio formulė I

apimantis

(a) kontaktavimą junginio, kurio formulė A

su junginiu, kurio formulė B-14

dalyvaujant bazei tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė C

; arba

(b) kontaktavimą junginio, kurio formulė C, su neorganine baze tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė D

; arba

(c) kontaktavimą junginio, kurio formulė D, su rūgštimi tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė E

; arba

(d) kontaktavimą junginio, kurio formulė E, su baze, dalyvaujant fosfinato reagentui tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė I.

16. Gamybos būdas junginio, kurio formulė B

kur

PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; ir

R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas;

apimantis

(a) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-1

kur R4 yra C1-C4 alkilas; su junginiu, kurio formulė B-2R

kur R3 yra C1-C4 alkilas, ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; dalyvaujant azodikarboksilato reagentui ir fosfino reagentui tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B-3

kur PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas;

(b) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-3

kur PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas; su (R)-2-metil-2-propansulfinamidu tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B-5

kur PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas;

(c) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-5

kur PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas; su redukuojančiu agentu tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B-6

kur PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas;

(d) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-6

kur PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas; su jodo reagentu tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B; arba

(a) reagavimą junginio, kurio formulė B-7

kur R4 yra C1-C4 alkilas; esant sąlygoms, tinkamoms gamybai junginio, kurio formulė B-8

kur R4 yra C1-C4 alkilas; ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts;

(b) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-8

kur R4 yra C1-C4 alkilas; ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; su junginiu, kurio formulė B-2R

kur R3 yra C1-C4 alkilas, ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; dalyvaujant azodikarboksilato reagentui ir fosfino reagentui tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B-9

kur kiekvienas PG yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts, su sąlyga, kad kiekvienas PG yra skirtingas; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas;

(c) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-9

kur kiekvienas PG yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts, su sąlyga, kad kiekvienas PG yra skirtingas; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas; su neorganine baze tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B; arba

(a) reagavimą junginio, kurio formulė B-10

su junginiu, kurio formulė B-2S

kur R3 yra C1-C4 alkilas, ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; dalyvaujant bazei tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B-11

kur R3 yra C1-C4 alkilas, ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts;

(b) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-11

kur R3 yra C1-C4 alkilas, ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; su nukleofilu tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B-12

kur R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas, ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts;

(c) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-12

kur R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas, ir PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; su redukuojančiu agentu tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B; arba

(a) reagavimą junginio, kurio formulė B-12

kur PG yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts; R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas; esant sąlygoms, tinkamoms gamybai junginio, kurio formulė B-13

kur kiekvienas PG yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts, su sąlyga, kad kiekvienas PG yra skirtingas; R3 yra C1-C4 alkilas; ir R5 yra C1-C3 alkilas;

(b) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-13

kur kiekvienas PG yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts, su sąlyga, kad kiekvienas PG yra skirtingas; R3 yra C1-C4 alkilas; ir R5 yra C1-C3 alkilas; su redukuojančiu agentu tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B-9

kur kiekvienas PG yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts, su sąlyga, kad kiekvienas PG yra skirtingas; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas;

(c) kontaktavimą junginio, kurio formulė B-9

kur kiekvienas PG yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoracetilo, ftalimido, Bn, tritilo, benzilideno ir Ts, su sąlyga, kad kiekvienas PG yra skirtingas; ir R3 ir R4 kiekvienas nepriklausomai yra C1-C4 alkilas; su neorganine baze tam, kad būtų gautas junginys, kurio formulė B.

17. Kristalinė polimorfinė forma pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, skirti panaudoti žmogaus vėžio gydymui, pasirinktinai, kur vėžio yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš plaučių vėžio, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, smulkialąstelinio plaučių vėžio, kaulų vėžio, kasos vėžio, odos vėžio, galvos arba kaklo vėžio, kepenų ląstelių karcinomos, odos arba intraokulinės melanomos, gimdos vėžio, kiaušidžių vėžio, tiesiosios žarnos vėžio, išangės srities vėžio, skrandžio vėžio, storosios žarnos vėžio, krūties vėžio, kiaušintakių karcinomos, gimdos gleivinės karcinomos, gimdos kaklelio karcinomos, makšties karcinomos, vulvos karcinomos, Hodžkino ligos, skrandžio ir stemplės-skrandžio vėžio, endokrininės sistemos vėžio, gimdos kaklelio vėžio, skydliaukės vėžio, prieskydinės liaukos vėžio, antinksčių vėžio, minkštųjų audinių sarkomos, šlaplės vėžio, varpos vėžio, prostatos vėžio, lėtinės arba ūminės leukemijos, limfocitinių limfomų, tokių kaip anaplastinė didžiųjų ląstelių limfoma, šlapimo pūslės vėžio, inkstų arba šlapimtakio vėžio, inkstų ląstelių karcinomos, inkstų geldelės karcinomos, centrinės nervų sistemos (CNS) navikų, glioblastomos, pirminės CNS limfomos, stuburo ašies navikų, smegenų kamieno gliomos, hipofizės adenomos, uždegiminių miofibroblastinių navikų ir jų derinių,

kur vėžys yra nesmulkialąstelinis plaučių vėžys.