

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043645**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.07

(51) Int. Cl. **C07D 471/02** (2006.01)

(21) Номер заявки
201990076

(22) Дата подачи заявки
2017.06.19

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА ВЕТ**

(31) **62/352,220; 62/397,575**

(32) **2016.06.20; 2016.09.21**

(33) **US**

(43) **2019.07.31**

(86) **PCT/US2017/038121**

(87) **WO 2017/222977 2017.12.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Чэнь Шили, Цзя Чжунцзян, Лю
Пинли, Цяо Лэй, У Юнчжун, Чжоу
Цзячэн, Ли Цюнь (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-2015307493**

CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMIS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, bridging paragraph; page 165-166, chapter 3.1
WO-A1-2016077378
WO-A1-2015095445

(57) Изобретение относится к кристаллическим твердым формам ингибитора белков ВЕТ, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t, а также к способам их получения и промежуточным соединениям для их получения, при этом соединение пригодно для лечения заболеваний, таких как рак.

B1

043645

043645
B1

Область техники

Изобретение относится к кристаллическим твердым формам 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-бензо[б][1,4]оксазин-3(4H)-она, который является ингибитором белков BET, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t, а также к способам их получения и промежуточным соединениям для их получения, при этом указанное соединение пригодно для лечения заболеваний, таких как рак.

Уровень техники

Геномы эукариотических организмов в пределах ядра клетки являются высокоорганизованными. ДНК упакована в хроматин путем обертывания вокруг ядра гистоновых белков с образованием нуклеосомы. Эти нуклеосомы дополнительно уплотняются с помощью агрегации и складываются с образованием высококонденсированной структуры хроматина. Возможен диапазон различных состояний конденсации, а плотность этой структуры изменяется в течение клеточного цикла, будучи наиболее компактной в процессе клеточного деления. Структура хроматина играет важную роль в регуляции транскрипции генов путем регулирования доступа белка к ДНК. Структура хроматина управляется серией посттрансляционных модификаций гистоновых белков, главным образом в пределах хвостов гистонов H3 и H4, выходящих за рамки структуры ядра нуклеосомы. Эти обратимые модификации включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и СУМОилирование. Эти эпигенетические маркеры записываются и стираются специфическими ферментами, которые изменяют специфические остатки в пределах хвоста гистона, тем самым формируя эпигенетический код. Другие ядерные белки связываются с этими маркерами и оказывают влияние на продукты, предусмотренные этой информацией, посредством регулирования структуры хроматина и транскрипции генов. Накапливаемые данные показывают связь генетических изменений в генах, кодирующих эпигенетические модификаторы и регуляторы, ведущие к аберрантным маркерам гистонов при таких заболеваниях, как нейродегенеративные расстройства, заболевания обмена веществ, воспаление и рак.

Ацетилирование гистонов обычно связано с активацией транскрипции генов, тогда как модификация ослабляет взаимодействие между ДНК и гистоновыми белками, что открывает более широкий доступ к ДНК посредством транскрипционного аппарата. Специфические белки связываются с ацетилированными остатками лизина в пределах гистонов для "считывания" эпигенетического кода. Высоко консервативный модуль белка, называемый бромодомен, связывается с ацетилированными остатками лизина в гистоне и других белках. Существует более чем 60 содержащих бромодомен белков в геноме человека.

Семейство бромодоменсодержащих белков BET ("Bromodomain and Extra-Terminal") включает 4 белка (BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t), которые имеют общую консервативную структурную организацию, содержащую тандемные N-концевые бромодомены, способные связываться с ацетилированными остатками лизина гистонов и других белков. BRD2, BRD3 и BRD4 экспрессируются повсеместно, а BRDt ограничен половыми клетками. Белки BRD играют существенные, но не пересекающиеся роли в регуляции транскрипции генов и контроле роста клеток. Белки BET связаны с крупными белковыми комплексами, включая медиатор, PAFc и комплексом суперэлонгации, которые регулируют многие аспекты транскрипции генов. Было показано, что белки BRD2 и BRD4 остаются в комплексе с хромосомами во время митоза и являются необходимыми для промотирования транскрипции важнейших генов, в том числе циклина D и c-Myc, которые инициируют клеточный цикл (Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048). BRD4 имеет важное значение для рекрутинга комплекса транскрипционного фактора элонгации В белка к промоторам индуцибельных генов, что приводит к фосфорилированию РНК-полимеразы II и стимулирует продуктивную транскрипцию и элонгацию гена (Jang et al. Mol. Cell 2005 19:523-534). В некоторых случаях киназная активность BRD4 может непосредственно фосфорилировать и активировать РНК-полимеразу II (Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932). У клеток, у которых отсутствует BRD4, отмечается нарушенное развитие клеточного цикла. BRD2 и BRD3, как сообщается, ассоциируются с гистонами, наряду с активно транскрибируемыми генами, и могут быть вовлечены в содействие элонгации транскрипции (Lego et al., Mol. Cell. 2008 30:51-60). В дополнение к ацетилированным гистонам, белки BET, как было показано, избирательно связываются с ацетилированными транскрипционными факторами, в том числе субъединицей RelA NF-κB и GATA1, таким образом непосредственно регулируя транскрипционную активность этих белков контролировать экспрессию генов, участвующих в воспалении и гемопоэтической дифференциации (Huang et al., Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonic Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168).

Рекуррентная транслокация с участием NUT (ядерный белок в яичках) с BRD3 или BRD4 с образованием нового гибридного онкогена, BRD-NUT, обнаружена в крайне злокачественной форме эпителиального новообразования (French et al., Cancer Research 2003 63:304-307; French et al., Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139). Селективная абляция указанного онкогена восстанавливает нормальную клеточную дифференциацию и полностью изменяет онкогенный фенотип (Filippakopoulos et al., Nature 2010 468:1068-1073). Генетический нокаунт BRD2, BRD3 и BRD4, как было показано, ухудшает рост и жизнеспособность широкого диапазона гематологических и солидных опухолевых клеток (Zuber et al., Nature 2011 478:524-528; Delmore et al., Cell 2011 146:904-917). Помимо роли в раке, белки BET регули-

руют воспалительные реакции на бактериальный вызов, а мышьяная модель гипоморфа BRD2 продемонстрировала значительно более низкие уровни цитокинов и защиту от ожирения, индуцированного диабетом (Wang et al Biochem J. 2009 425:71-83; Belkina et al., J. Immunol 2013). Кроме того, некоторые вирусы применяют эти белки ВЕТ для связывания своих геномов с хроматином клетки-хозяина, как часть процесса репликации вируса или применения белков ВЕТ для облегчения транскрипции и репрессии вирусного гена (You et al., Cell 2004 117:349-60; Zhu et al., Cell Reports 2012 2:807-816).

В настоящее время разрабатывают ингибиторы белков ВЕТ. Примеры ингибиторов белков ВЕТ описаны, например, в публикациях заявок на патенты США № 2014/0275030; 2015/0011540; 2015/0148375; 2015/0148342; 2015/0148372; 2015/0175604 и 2016/007572. В частности, ВЕТ-ингибирующее соединение 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он описано в US 2015/0307493. Для разработки лекарственного средства обычно выгодно использовать такую форму лекарственного средства, которая обладает желательными свойствами в отношении его получения, очистки, воспроизводимости, стабильности, биодоступности и других характеристик. Соответственно, твердые кристаллические формы предлагаемого в настоящем документе соединения помогают удовлетворить текущую потребность в разработке ингибиторов ВЕТ для лечения заболеваний.

Краткое описание изобретения

В настоящем документе предложены, среди прочего, кристаллические твердые формы ингибитора белка ВЕТ, где указанный ингибитор представляет собой 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он.

В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую твердую форму 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем документе также предложены способы применения кристаллической твердой формы 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью белков ВЕТ.

Кроме того, в настоящем документе предложен способ получения 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она и его кристаллических твердых форм.

Кроме того, настоящий документ относится также к промежуточным соединениям и способам их получения, полезным в синтезе 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она.

Более детально один или более вариантов реализации настоящего изобретения изложены ниже в настоящем документе. Другие признаки, объекты и преимущества будут очевидны из описания и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы I соединения 1.

На фиг. 2 представлена термограмма формы I соединения 1, полученная при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

На фиг. 3 представлена термограмма формы I соединения 1, полученная при помощи термогравиметрического анализа (ТГА).

На фиг. 4 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы II соединения 1.

На фиг. 5 представлена термограмма ДСК формы II соединения 1.

На фиг. 6 представлена термограмма ТГА формы II соединения 1.

На фиг. 7 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы Ia соединения 1.

На фиг. 8 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы III соединения 1.

На фиг. 9 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы IV соединения 1.

На фиг. 10 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы V соединения 1.

На фиг. 11 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы Va соединения 1.

На фиг. 12 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы VI соединения 1.

На фиг. 13 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы VII соединения 1.

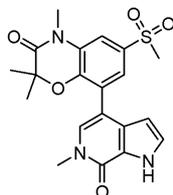
На фиг. 14 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы VIII соединения 1.

- На фиг. 15 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы IX соединения 1.
- На фиг. 16 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы X соединения 1.
- На фиг. 17 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы XI соединения 1.
- На фиг. 18 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы XII соединения 1.
- На фиг. 19 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы XIII соединения 1.
- На фиг. 20 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы XIV соединения 1.
- На фиг. 21 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы XV соединения 1.

Подробное описание изобретения

Кристаллические формы и способы их получения.

В настоящем документе предложены, среди прочего, кристаллические твердые формы ингибитора белка ВЕТ, где указанный ингибитор представляет собой 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он (см. ниже), называемый в настоящем документе "соединение 1".



Соединение 1

Обычно разные кристаллические формы одного и того же вещества имеют разные свойства, относящиеся, например, к гигроскопичности, растворимости, стабильности и тому подобное. Формы с высокими температурами плавления часто имеют хорошую термодинамическую стабильность, что является преимуществом, поскольку продляет срок хранения лекарственных средств, содержащих указанную твердую форму. Формы с более низкими температурами плавления часто менее термодинамически стабильны, но выгодны тем, что они обладают повышенной растворимостью в воде, что приводит к увеличению биодоступности лекарственного средства. Слабо гигроскопичные формы также могут быть желательны, поскольку они устойчивы к нагреву и влажности и устойчивы к разрушению при длительном хранении. Часто требуются безводные формы, поскольку их можно получать последовательно без учета изменения массы или состава из-за различного количества растворителя или воды. С другой стороны, могут быть предпочтительными гидратированные или сольватированные формы, поскольку они менее склонны к гигроскопичности и могут быть более устойчивы к воздействию влажности при хранении.

Кристаллические твердые формы согласно настоящему изобретению могут содержать растворитель, такой как вода (например, гидратированная форма), или по существу не содержать воды и растворителя (например, безводная форма). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная кристаллическая твердая форма представляет собой безводную форму. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная кристаллическая твердая форма является гидратированной.

Соединение 1 можно получать в твердой кристаллической форме, которая обозначена как форма I и описана ниже и в примерах. Экспериментальные данные показывают, что форма I представляет собой безводную форму. Форма I характеризуется собственной порошковой рентгеновской дифрактограммой и другими характеристиками твердого состояния вещества. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет характеристический пик на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженный значением 2-тета примерно 12,7°. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет один или более характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 8,7, примерно 9,8 и примерно 12,7°. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет один или более характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 8,7, примерно 9,8, примерно 12,7, примерно 21,4 и примерно 23,3°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет два или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 8,7, примерно 9,8, примерно 12,7, примерно 21,4 и примерно 23,3°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет два или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, вы-

бранными из примерно 8,7, примерно 9,8, примерно 11,6, примерно 12,7, примерно 14,7, примерно 15,7, примерно 20,0, примерно 21,4, примерно 23,3 и примерно 27,1°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет три или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 8,7, примерно 9,8, примерно 11,6, примерно 12,7, примерно 14,7, примерно 15,7, примерно 20,0, примерно 21,4, примерно 23,3 и примерно 27,1°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет четыре или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 8,7, примерно 9,8, примерно 11,6, примерно 12,7, примерно 14,7, примерно 15,7, примерно 20,0, примерно 21,4, примерно 23,3 и примерно 27,1°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по существу такую, как показано на фиг. 1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет термограмму ДСК, характеризующуюся эндотермическим пиком при температуре примерно 266°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет термограмму ДСК по существу такую, как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма I имеет термограмму ТГА по существу такую, как показано на фиг. 3.

Форму I обычно можно получить путем осаждения формы I из раствора, содержащего соединение I и растворитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит метанол, ацетон, н-гептан или их смесь. Например, форму I можно получить путем осаждения формы I из раствора, содержащего соединение I и ацетон. Получение формы I может включать добавление соединения I к насыщенному раствору соединения I в ацетоне и перемешивание полученного раствора при температуре примерно 25°C в течение примерно 3 дней.

В некоторых вариантах реализации указанное осаждение формы I осуществляют путем (1) снижения температуры раствора соединения I (т.е. раствора соединения I, находящегося при повышенной температуре), (2) концентрирования раствора соединения I, (3) добавления антирастворителя к раствору соединения I, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное осаждение проводят путем добавления антирастворителя к раствору соединения I, где указанный раствор соединения I содержит протонный растворитель и апротонный растворитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный протонный растворитель представляет собой метанол, указанный апротонный растворитель представляет собой ацетон, а указанный антирастворитель представляет собой н-гептан. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное осаждение формы I проводят путем добавления н-гептана к раствору соединения I, где указанный раствор соединения I содержит метанол и ацетон.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения получение формы I включает:

(ia) нагревание указанного раствора соединения I до температуры от примерно 50°C до примерно 60°C;

(iia) уменьшение объема указанного раствора соединения I при температуре от примерно 50°C до примерно 60°C с получением раствора соединения I уменьшенного объема;

(iia) добавление антирастворителя к указанному раствору соединения I уменьшенного объема при поддержании температуры от примерно 55 до примерно 65°C с получением теплого раствора соединения I;

(iva) охлаждение указанного теплого раствора соединения I до температуры от примерно 15°C до примерно 30°C с осаждением формы I.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения получение формы I включает:

(ib) нагревание указанного раствора соединения I, содержащего метанол и ацетон в качестве растворителя, до температуры от примерно 50 до примерно 60°C;

(iib) уменьшение объема указанного раствора соединения I при температуре от примерно 50°C до примерно 60°C с получением раствора соединения I уменьшенного объема;

(iib) добавление н-гептана к указанному раствору соединения I уменьшенного объема при поддержании температуры от примерно 55 до примерно 65°C с получением теплого раствора соединения I; и

(ivb) охлаждение указанного теплого раствора соединения I до температуры от примерно 15°C до примерно 30°C с осаждением формы I.

Соединение I также можно получать в кристаллической форме, которая обозначена как форма II и описана ниже и в примерах. Экспериментальные данные показывают, что форма II представляет собой безводную форму. Форма II характеризуется собственной порошковой рентгеновской дифрактограммой и другими характеристиками твердого состояния вещества. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет характеристический пик на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженный значением 2-тета примерно 17,0°. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет один или более характеристических пиков на порошковой рентгеновской ди-

фрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 17,0 и примерно 19,3°. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет один или более характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 16,2, примерно 17,0 и примерно 19,3°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет два или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 6,7, примерно 9,5, примерно 10,5, примерно 14,8, примерно 16,2, примерно 17,0, примерно 18,8 и примерно 19,3°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет три или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 6,7, примерно 9,5, примерно 10,5, примерно 14,8, примерно 16,2, примерно 17,0, примерно 18,8 и примерно 19,3°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет четыре или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 6,7, примерно 9,5, примерно 10,5, примерно 14,8, примерно 16,2, примерно 17,0, примерно 18,8 и примерно 19,3°.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по существу такую, как показано на фиг. 4.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет термограмму ДСК, характеризующуюся эндотермическим пиком при температуре примерно 268°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет термограмму ДСК по существу такую, как показано на фиг. 5.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма II имеет термограмму ТГА по существу такую, как показано на фиг. 6.

Форму II обычно можно получить путем осаждения формы II из раствора, содержащего соединение I и растворитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит тетрагидрофуран (ТГФ), ацетон, н-гептан или их смесь. В некоторых вариантах реализации указанное осаждение формы II осуществляют путем (1) снижения температуры раствора соединения 1, (2) концентрирования раствора соединения 1, (3) добавления антирастворителя к раствору соединения 1, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное осаждение формы II проводят путем добавления антирастворителя к раствору соединения 1, где указанный раствор содержит эфирный растворитель и апротонный растворитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный эфирный растворитель представляет собой ТГФ, указанный апротонный растворитель представляет собой ацетон, а указанный антирастворитель представляет собой н-гептан. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное осаждение формы II проводят путем добавления н-гептана к раствору соединения 1, где указанный раствор соединения 1 содержит ТГФ и ацетон.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения получение формы II включает:

(ic) нагревание указанного раствора соединения 1 до температуры от примерно 50°C до примерно 60°C;

(iic) уменьшение объема указанного раствора соединения 1 при температуре от примерно 50°C до примерно 60°C с получением раствора соединения 1 уменьшенного объема;

(iiic) добавление антирастворителя к указанному раствору соединения 1 уменьшенного объема при поддержании температуры от примерно 55 до примерно 65°C с получением теплого раствора соединения 1; и

(ivc) охлаждение указанного теплого раствора соединения 1 до температуры от примерно 15°C до примерно 30°C с осаждением формы II.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения получение формы II включает:

(id) нагревание указанного раствора соединения 1, содержащего ТГФ и ацетон в качестве растворителя, до температуры от примерно 50 до примерно 60°C;

(iid) уменьшение объема указанного раствора соединения 1 при температуре от примерно 50°C до примерно 60°C с получением раствора соединения 1 уменьшенного объема;

(iiid) добавление н-гептана к указанному раствору соединения 1 уменьшенного объема при поддержании температуры от примерно 55 до примерно 65°C с получением теплого раствора соединения 1; и

(ivd) охлаждение указанного теплого раствора соединения 1 до температуры от примерно 15°C до примерно 30°C с осаждением формы II.

Соединение 1 также можно получать в виде твердых кристаллических форм, которые обозначены как формы Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV и XV и описаны ниже и в примерах. Формы Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV и XV характеризуются собственной порошковой рентгеновской дифрактограммой и другими характеристиками твердого состояния вещества.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма Ia имеет один или более характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета,

тета, выбранными из примерно 7,4, примерно 9,6, примерно 12,4, примерно 13,4 и примерно 15,5°. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма XV имеет один или более характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета, выбранными из примерно 7,4, примерно 9,6, примерно 12,4, примерно 13,4, примерно 15,5, примерно 16,9, примерно 17,7, примерно 19,0, примерно 19,5, примерно 20,6 и примерно 22,5°. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма XV имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по существу такую, как показано на фиг. 21. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма XV имеет термограмму ДСК, характеризующуюся эндотермическим пиком при температуре примерно 85°C, эндотермическим пиком при температуре примерно 172°C, экзотермическим пиком при температуре примерно 192°C, эндотермическим пиком при температуре примерно 268°C или их комбинацией.

Используемый в настоящем документе термин "твердая форма" относится к соединению, представленному в настоящем документе, в аморфном состоянии или в кристаллическом состоянии ("кристаллическая форма" или "кристаллическое твердое вещество" или "кристаллическая твердая форма"), при этом соединение, представленное в настоящем документе, в кристаллическом состоянии может необязательно содержать растворитель или воду в кристаллической решетке, например, образовывать сольватированную или гидратированную кристаллическую форму. Термин "гидратированный" при использовании в настоящем документе относится к кристаллической форме, содержащей в кристаллической решетке молекулы воды. Примеры "гидратированных" кристаллических форм включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и тому подобное. В значение указанного термина также включены другие гидратированные формы, такие как канальные гидраты и тому подобное.

Различные кристаллические формы соединения, представленные в настоящем документе (например, соединение 1), охарактеризованы рентгеновской порошковой дифракцией (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) и/или термогравиметрическим анализом (ТГА). Порошковая рентгеновская дифрактограмма отражений (пиков) обычно считается "отпечатком" определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительная интенсивность пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме может широко варьироваться в зависимости, среди прочего, от способа подготовки образца, распределения размера кристаллов, используемых различных фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого аппарата. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или существующие пики могут исчезать в зависимости от типа аппарата или настроек (например, используется фильтр Ni или нет). Используемый в настоящем документе термин "пик" или "характеристический пик" относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, составляющую по меньшей мере приблизительно 3% максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, изменения аппарата и другие факторы могут влиять на значения 2-тета. Таким образом, отнесения пиков, такие как указанные в настоящем документе, могут изменяться на плюс или минус примерно 0,2° (2-тета), а термин "по существу" или "примерно", используемый в контексте порошковой рентгеновской дифрактограммы в настоящем документе, предназначен для обозначения вышеупомянутых вариаций.

Точно так же показания температуры для ДСК, ТГА или других тепловых экспериментов могут варьироваться в пределах $\pm 3^\circ\text{C}$ в зависимости от аппарата, конкретных настроек, подготовки образцов и т. д. Соответственно, понимается, что кристаллическая форма, описанная в настоящем документе, имеющая термограмму ДСК "по существу" такую, как приведено на любой из фигур, включает такие вариации.

Термин "кристаллическая форма" относится к определенной конфигурации решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (например, элементарные ячейки), и обычно имеют разные физические свойства, обусловленные их различными кристаллическими решетками, а в некоторых случаях имеют различное содержание воды или растворителя. Различные кристаллические решетки можно определять методами определения характеристик твердых веществ, такими как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD). Другие методы определения характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), динамическая сорбция паров (DVS) и т.п., также помогают идентифицировать кристаллическую форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Различные кристаллические формы определенного вещества, такого как соединение 1, могут включать как безводные формы этого вещества, так и сольватированные/гидратированные формы этого вещества, где каждая из указанных безводных и сольватированных/гидратированных форм различается от других при помощи порошковой рентгеновской дифракции или других методов определения характеристик твердых веществ, которые указывают на различные кристаллические решетки. В некоторых случаях одна кристаллическая форма (например, идентифицированная по уникальной порошковой рентгеновской дифрактограмме) может иметь переменное содержание воды или растворителя, при этом решетка остается практически неизменной (как и рентгеновская дифрактограмма), несмотря на изменение состава по воде и/или растворителю.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединения (или их гидраты и сольваты) согласно настоящему изобретению готовят партиями, которые называют партиями, образцами или составами. Партии, образцы или составы могут содержать соединения, представленные в настоящем документе, в любой из кристаллических или некристаллических форм, описанных в настоящем документе, включая гидратированные и негидратированные формы и их смеси.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать все изотопы тех атомов, которые входят в их состав. Изотопы включают атомы, имеющие один и тот же атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

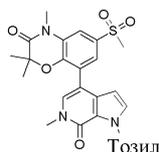
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединения, представленные в настоящем документе (например, соединение 1) или их соли или их кристаллические формы по существу выделены. Термин "по существу выделенный" означает, что соединение или соль по меньшей мере частично или по существу отделены от среды, в которой они были получены или обнаружены. Частичное выделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением, солями или кристаллическими формами, описанными в настоящем документе. Существенное выделение может включать композицию, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или при по меньшей мере примерно 99 мас.% соединений, солей или кристаллических форм, представленных в настоящем документе.

В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем и осложнений, и которые обладают разумным соотношением риск/польза.

Способы получения соединения 1.

Настоящий документ дополнительно относится к способу получения соединения 1, при этом указанный способ можно масштабировать. Способ получения соединения 1 описан в US 2015/0307493, полное описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. По сравнению со способом, описанным в US 2015/0307493, предлагаемый в настоящем документе способ имеет определенные преимущества, что делает его пригодным для масштабирования. Например, в предлагаемом в настоящем документе способе применяют менее опасные реагенты, при этом обеспечивают получение продуктов хорошего качества с высоким выходом. Кроме того, способ, описанный в настоящем документе, позволяет получать соединение 7 (см. ниже) *in situ* без выделения соединения 7, что обеспечивает большую эффективность в больших масштабах.

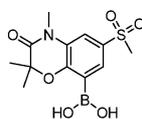
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 1 включает приведение во взаимодействие соединения 8:



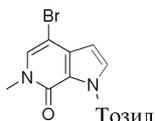
Соединение 8, с В1, где В1 представляет собой основание.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения В1 представляет собой основание гидроксид щелочного металла, такое как гидроксид натрия. Взаимодействие соединения 8 с В1 можно проводить в растворителе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит эфирный растворитель, такой как 1,4-диоксан. Эфирные растворители, такие как 1,4-диоксан, могут обеспечивать получение соединения 1 с высокими выходами и хорошего качества. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 8 с В1 проводят при повышенной температуре, например, при температуре от примерно 50°C до примерно 85°C (например, от примерно 60°C до примерно 80°C или от примерно 65°C до примерно 75°C). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения температура составляет примерно 70°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения В1 обеспечивают в молярном избытке по отношению к количеству соединения 8. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют от 3 до 4 или примерно 3,5 экв. В1 на 1 экв. соединения 8.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ дополнительно включает приведение во взаимодействие соединения 7:



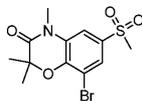
Соединение 7, с соединением 9:



Соединение 9 в присутствии P2 и B2 с получением соединения 8, где P2 представляет собой катализатор на основе переходного металла, а B2 представляет собой основание.

В некоторых вариантах осуществления P2 представляет собой катализатор на основе переходного металла, такой как палладиевый катализатор. Примеры палладиевых катализаторов включают [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), дихлор(бис-{ди-трет-бутил[4-(диметиламино)фенил]фосфоранил})палладий (Pd-132), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и тетраakis(три(о-толил)фосфин)палладий(0). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения P2 представляет собой $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B2 представляет собой основание бикарбонат щелочного металла, такое как бикарбонат натрия. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B2 представляет собой основание карбонат щелочного металла, такое как K_2CO_3 . Взаимодействие соединения 7 с соединением 9 можно проводить в растворителе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит протонный растворитель, эфирный растворитель или их смесь. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит воду, 1,4-диоксан или их смесь. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 7 с соединением 9 проводят при повышенной температуре, например, при температуре от примерно 80°C до примерно 100°C (например, от примерно 85°C до примерно 95°C). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения температура составляет примерно 90°C . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют примерно 1 экв. соединения 9 на 1 экв. соединения 7 или соединения 6 (структуру см. ниже). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения P2 обеспечивают в достаточном каталитическом количестве. Например, применяют от примерно 0,01 до примерно 0,05 или примерно 0,03 экв. P2 на 1 экв. соединения 7. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B2 обеспечивают в молярном избытке по отношению к количеству соединения 9. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют от 2 до 3 или примерно 2,5 экв. B2 на 1 экв. соединения 9.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ дополнительно включает приведение во взаимодействие соединения 6:



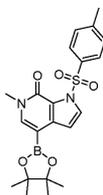
Соединение 6 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии P3 и B3 с получением соединения 7, где P3 представляет собой катализатор на основе переходного металла и B3 представляет собой основание.

В некоторых вариантах осуществления P3 представляет собой катализатор на основе переходного металла, такой как палладиевый катализатор. Примеры палладиевых катализаторов включают [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), дихлор(бис-{ди-трет-бутил[4-(диметиламино)фенил]фосфоранил})палладий (Pd-132), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и тетраakis(три(о-толил)фосфин)палладий(0). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения P3 представляет собой $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B3 представляет собой основание ацетат щелочного металла, такое как ацетат калия. Взаимодействие соединения 6 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) можно проводить в растворителе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит эфирный растворитель, такой как 1,4-диоксан. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 6 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) проводят при повышенной температуре, например, при температуре от примерно 70°C до примерно 90°C (например, от 75°C до примерно 85°C). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения температура составляет примерно 80°C . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения реагент 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) обеспечивают в молярном избытке по отношению к количеству соединения 6. В некоторых вариантах реализации используют от примерно 2 до примерно 2,5 экв. 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) на 1 экв. соединения 6. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B3 обеспечивают в молярном избытке по отношению к количеству соединения 6. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют от примерно 3 до примерно 3,5 экв. B3 на 1 экв. соединения 6. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения P3 обеспечивают в достаточном каталитическом количестве. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют от 0,01 до 0,05 или примерно 0,03 экв. P3 на 1 экв. соединения 6.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие с получением соединения 7, а затем с получением соединения 8, проводят в том же реакционном сосуде без выделения со-

единения 7. Когда взаимодействие с получением соединения 7, а затем соединения 8, проводят в том же реакционном сосуде (без выделения соединения 7), соединение 8 может быть образовано из соединений 7 и 9 без добавления P2, например, с применением P3 (катализатор на основе переходного металла) в том же реакционном сосуде, в котором получали соединение 7. Альтернативно, реакции сочетания с получением соединения 8 из соединения 6 можно проводить в две отдельные стадии, где соединение 7 выделяют, и во взаимодействии используют P2 для получения соединения 8 из соединения 7.

Альтернативно, соединение 8 можно получать способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 6 с соединением 15:



Соединение 15 в присутствии P4 и B4, где P4 представляет собой катализатор на основе переходного металла, а B4 представляет собой основание.

В некоторых вариантах осуществления P4 представляет собой катализатор на основе переходного металла, такой как палладиевый катализатор. Примеры палладиевых катализаторов включают 4-(ди-трет-бутилфосфино)-N,N-диметиланилин-дихлорпалладий (2:1), Pd(dppf)Cl₂ (например, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), дихлор(бис-{ди-трет-бутил[4-(диметиламино)фенил]-фосфоранил})палладий (Pd-132), Pd(PPh₃)₄ и тетраakis(три(о-толил)фосфин)палладий(0). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения P4 представляет собой 4-(ди-трет-бутилфосфино)-N,N-диметиланилин-дихлорпалладий (2:1). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения P4 представляет собой Pd(dppf)Cl₂ (например, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B4 представляет собой основание, такое как фторид цезия. В другом варианте реализации настоящего изобретения B4 представляет собой основание карбонат щелочного металла, такое как K₂CO₃. Взаимодействие соединения 6 с соединением 15 можно проводить в растворителе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит протонный растворитель, эфирный растворитель или их смесь. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие проводят в растворителе, содержащем 1,4-диоксан, воду или их смесь. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 6 с соединением 15 проводят при повышенной температуре (например, при температуре выше комнатной), например, при температуре кипения с обратным холодильником. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют примерно 1 экв. Соединение 15 на 1 экв. соединения 6. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B4 обеспечивают в молярном избытке по отношению к соединению 6. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют от 3 до 4 или примерно 3,5 экв. B4 на 1 экв. соединения 6. P4 обычно обеспечивают в достаточном каталитическом количестве. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют от 0,01 до 0,1 или примерно 0,05 экв. P4 на 1 экв. соединения 6.

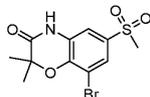
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 15 можно получить способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 9 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии P8 и B8, где P8 представляет собой катализатор на основе переходного металла и B8 представляет собой основание.

В некоторых вариантах осуществления P8 представляет собой катализатор на основе переходного металла, такой как палладиевый катализатор. Примеры палладиевых катализаторов включают трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃), 4-(ди-трет-бутилфосфино)-N,N-диметиланилин-дихлорпалладий (2:1), Pd(dppf)Cl₂ (например, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), дихлор(бис-{ди-трет-бутил[4-(диметиламино)фенил]-фосфоранил})палладий (Pd-132), Pd(PPh₃)₄ и тетраakis(три(о-толил)фосфин)палладий(0). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения P8 представляет собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃ (например, где как лиганд можно добавить дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (Xrphos)). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B8 представляет собой основание ацетат щелочного металла, такое как ацетат калия. Взаимодействие соединения 9 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) можно проводить в растворителе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит эфирный растворитель, такой как 1,4-диоксан. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 9 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) проводят при температуре от примерно 75°C до примерно 95°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения температура составляет от примерно 80°C до примерно 90°C или от примерно 80°C до примерно 85°C. В некоторых вариантах реализации используют примерно 2 экв. 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) на 1 экв. соединения 9. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B8 обеспечивают в молярном избытке по отношению к соединению 9. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют от примерно 2 до примерно 3

экв. В8 на 1 экв. соединения 9. Р8 обычно обеспечивают в достаточном каталитическом количестве. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применяют от 0,01 до 0,1 или примерно 0,025 экв. Р8 на 1 экв. соединения 9.

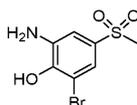
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 6 можно получать в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 2015/0307493, который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей его полноте.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 6 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 5:



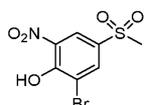
Соединение 5 с метилирующим агентом и В5, где В5 представляет собой основание. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный метилирующий агент представляет собой метилиодид (MeI), диметилсульфат, диметилкарбонат или хлорид тетраметиламмония. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный метилирующий агент представляет собой метилиодид. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения В5 представляет собой основание карбонат щелочного металла, такое как карбонат калия (K_2CO_3). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 5 с указанным метилирующим агентом проводят в растворителе, содержащем, например, апротонный растворитель, такой как N,N-диметилформамид (DMF). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 5 с указанным метилирующим агентом проводят при повышенной температуре от примерно 10°C до примерно 20°C или от примерно 15°C до примерно 20°C.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 5 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 4:



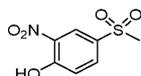
Соединение 4 с 2-бром-2-метилпропаноилбромидом и В6, где В6 представляет собой основание. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения В6 представляет собой карбонат щелочного металла, такой как карбонат калия (K_2CO_3). Взаимодействие соединения 4 с 2-бром-2-метилпропаноилбромидом можно проводить в присутствии растворителя. Например, указанный растворитель содержит ацетонитрил, воду или их смесь. Взаимодействие соединения 4 с 2-бром-2-метилпропаноилбромидом можно проводить при повышенной температуре, например, при температуре от примерно 60°C до примерно 90°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения температура составляет примерно 75°C.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 4 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 3:



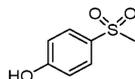
Соединение 3 с восстанавливающим агентом. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный восстанавливающий агент представляет собой гидросульфит натрия или H_2/Ni Ренея. Взаимодействие соединения 3 с указанным восстанавливающим агентом можно проводить в присутствии растворителя. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный растворитель содержит протонный растворитель (такой как вода и метанол), эфирный растворитель (тетрагидрофуран) или их смесь. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 3 и гидросульфита натрия проводят в воде, тетрагидрофуране или их смеси. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 3 с H_2/Ni Ренея проводят в метаноле. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие соединения 3 с указанным восстанавливающим агентом проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гидросульфит натрия используют в комбинации с бикарбонатом натрия. Взаимодействие соединения 3 с гидросульфитом натрия и бикарбонатом натрия может приводить к получению соединения 4 в более мягких условиях по сравнению с процессом с применением H_2/Ni Ренея, который может быть опасным в больших масштабах.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 3 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 2:



Соединение 2 с N-бромсукцинимидом (NBS). Применение NBS может обеспечить получение продукта хорошего качества с высоким выходом в больших масштабах, например, в масштабе килограммов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействие проводят в растворителе, содержащем апротонный растворитель, такой как N,N-диметилформамид (DMF). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие проводят при комнатной температуре.

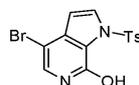
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 2 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 1a:



Соединение 1a с азотной кислотой и уксусной кислотой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие проводят при повышенной температуре от примерно 60°C до примерно 90°C или от примерно 75°C до примерно 80°C.

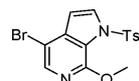
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 9 можно получать в соответствии с процедурами, описанными в документах US2015/0307493 и WO2013/097601, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки во всей его полноте.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 9 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 14:



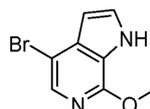
Соединение 14 с метилиодидом и гидридом натрия. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие проводят в растворителе, содержащем апротонный растворитель, такой как N,N-диметилформамид (DMF).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 14 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 13:



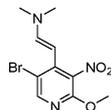
Соединение 13 с кислотой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная кислота представляет собой водный раствор сильной кислоты, такой как HCl. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие проводят в растворителе, содержащем эфирный растворитель, такой как 1,4-диоксан.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 13 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 12:



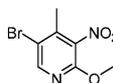
Соединение 12 с p-толуолсульфонилхлоридом (p-TsCl) и гидридом натрия (NaNH). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие проводят в растворителе, содержащем апротонный растворитель, такой как N,N-диметилформамид (DMF).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 12 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 11:



Соединение 11 с железом (Fe) и уксусной кислотой (HOAc). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие проводят в растворителе, содержащем эфирный растворитель, такой как тетрагидрофуран (ТГФ). Комбинацию железа и уксусной кислоты можно применять в качестве восстановительного агента и, возможно, в качестве более безопасной альтернативы восстановительному агенту, например, H₂/Ni Реней, который в больших масштабах может быть опасным.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 11 получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 10:



Соединение 10 с 1,1-диэтокси-N,N-диметилметанмином с В7, где В7 представляет собой основание. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения В7 представляет собой основание алкоксид щелочного ме-

талла, такое как метанолат лития. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное взаимодействие проводят в растворителе, содержащем апротонный растворитель, такой как N,N-диметилформамид (ДМФА).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 6 включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 1a с азотной кислотой и уксусной кислотой с получением соединения 2;
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 2 с N-бромсукцинимидом (NBS) с получением соединения 3;
- (iii) приведение во взаимодействие соединения 3 с восстановительным агентом с получением соединения 4;
- (iv) приведение во взаимодействие соединения 4 с 2-бром-2-метилпропаноилбромидом и B6 с получением соединения 5; и
- (v) приведение во взаимодействие соединения 5 с метилирующим агентом и B5 с получением соединения 6.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 9 включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 10 с 1,1-диэтокси-N,N-диметилметанмином и B7 с получением соединения 11;
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 11 с железом (Fe) с уксусной кислотой (HOAc) с получением соединения 12;
- (iii) приведение во взаимодействие соединения 12 с p-толуолсульфонилхлоридом (p-TsCl) и гидридом натрия (NaNH) с получением соединения 13;
- (iv) приведение во взаимодействие соединения 13 с кислотой с получением соединения 14; и
- (v) приведение во взаимодействие соединения 14 с метилиодидом и гидридом натрия с получением соединения 9.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 1 или его соли включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 6 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии P3 и B3 с получением соединения 7;
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 7 с соединением 9 в присутствии P2 и B2 с получением соединения 8; и
- (iii) приведение во взаимодействие соединения 8 с B1 с получением соединения 1 или его соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 1 или его соли включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 6 с соединением 15 в присутствии P4 и B4 с получением соединения 8; и
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 8 с B1 с получением соединения 1 или его соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 1 или его соли включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 9 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии P8 и B8 с получением соединения 15;
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 6 с соединением 15 в присутствии P4 и B4 с получением соединения 8; и
- (iii) приведение во взаимодействие соединения 8 с B1 с получением соединения 1 или его соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 1 включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 1a с азотной кислотой и уксусной кислотой с получением соединения 2;
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 2 с N-бромсукцинимидом (NBS) с получением соединения 3;
- (iii) приведение во взаимодействие соединения 3 с восстановительным агентом с получением соединения 4;
- (iv) приведение во взаимодействие соединения 4 с 2-бром-2-метилпропаноилбромидом и B6 с получением соединения 5;
- (v) приведение во взаимодействие соединения 5 с метилирующим агентом и B5 с получением соединения 6;
- (vi) приведение во взаимодействие соединения 6 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии P3 и B3 с получением соединения 7;
- (vii) приведение во взаимодействие соединения 7 с соединением 9 в присутствии P2 и B2 с получением соединения 8;
- (viii) приведение во взаимодействие соединения 8 с B1 с получением соединения 1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 1 включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 1а с азотной кислотой и уксусной кислотой с получением соединения 2;
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 2 с N-бромсукцинимидом (NBS) с получением соединения 3;
- (iii) приведение во взаимодействие соединения 3 с восстановительным агентом с получением соединения 4;
- (iv) приведение во взаимодействие соединения 4 с 2-бром-2-метилпропаноилбромидом и В6 с получением соединения 5;
- (v) приведение во взаимодействие соединения 5 с метилирующим агентом и В5 с получением соединения 6;
- (vi) приведение во взаимодействие соединения 6 с соединением 15 в присутствии Р4 и В4 с получением соединения 8; и
- (vii) приведение во взаимодействие соединения 8 с В1 с получением соединения 1.

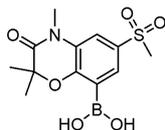
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 1 включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 10 с 1,1-диэтокси-N,N-диметилметанаминном и В7 с получением соединения 11;
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 11 с железом (Fe) с уксусной кислотой (HOAc) с получением соединения 12;
- (iii) приведение во взаимодействие соединения 12 с п-толуолсульфонилхлоридом (p-TsCl) и гидридом натрия (NaH) с получением соединения 13;
- (iv) приведение во взаимодействие соединения 13 с кислотой с получением соединения 14;
- (v) приведение во взаимодействие соединения 14 с метилиодидом и гидридом натрия с получением соединения 9;
- (vi) приведение во взаимодействие соединения 7 с соединением 9 в присутствии Р2 и В2 с получением соединения 8; и
- (vii) приведение во взаимодействие соединения 8 с В1 с получением соединения 1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способ получения соединения 1 включает:

- (i) приведение во взаимодействие соединения 10 с 1,1-диэтокси-N,N-диметилметанаминном и В7 с получением соединения 11;
- (ii) приведение во взаимодействие соединения 11 с железом (Fe) с уксусной кислотой (HOAc) с получением соединения 12;
- (iii) приведение во взаимодействие соединения 12 с п-толуолсульфонилхлоридом (p-TsCl) и гидридом натрия (NaH) с получением соединения 13;
- (iv) приведение во взаимодействие соединения 13 с кислотой с получением соединения 14;
- (v) приведение во взаимодействие соединения 14 с метилиодидом и гидридом натрия с получением соединения 9;
- (vi) приведение во взаимодействие соединения 9 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии Р8 и В8 с получением соединения 15;
- (vii) приведение во взаимодействие соединения 6 с соединением 15 в присутствии Р4 и В4 с получением соединения 8; и
- (viii) приведение во взаимодействие соединения 8 с В1 с получением соединения 1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, которое представляет собой



Соединение 7 или его соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ приведения во взаимодействие соединения 6 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии Р3 и В3 с получением соединения 7.

Понятно, что некоторые особенности настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также можно комбинировать в одном варианте реализации (при этом подразумевается, что варианты реализации можно комбинировать, как если бы они были написаны в форме с множественной зависимостью). И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, могут также быть представлены отдельно или в любой более широкой комбинации.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения раствор соединения 1 при повышенной температуре, как описано в настоящем документе, относится к раствору, находящемуся при температуре выше комнатной температуры. Например, раствор соединения 1 при повышенной температуре будет иметь температуру выше примерно комнатной температуры, например, выше примерно 20°C, выше примерно 30°C, выше примерно 40°C, выше примерно 50°C, выше примерно 60°C, выше примерно 70°C, выше примерно 80°C, выше примерно 90°C или выше примерно 100°C.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения концентрирование раствора, описанное в настоящем документе, относится к раствору, объем которого уменьшают, позволяя растворителю испаряться при нагревании раствора, подвергая раствор пониженному давлению или любой их комбинации.

Используемый в настоящем документе термин "основание бикарбонат щелочного металла", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к основанию, имеющему формулу $M(\text{HCO}_3)$, где М обозначает щелочной металл (например, литий, натрий или калий). Примеры оснований бикарбонатов щелочного металла включают, но не ограничиваются ими, бикарбонат лития, бикарбонат натрия и бикарбонат калия.

Используемый в настоящем документе термин "основание карбонат щелочного металла", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к основанию, имеющему формулу $M_2\text{CO}_3$, где М обозначает щелочной металл (например, литий, натрий или калий). Примеры оснований карбонатов щелочного металла включают, но не ограничиваются ими, карбонат лития, карбонат натрия и карбонат калия.

Используемый в настоящем документе термин "основание гидроксид щелочного металла", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к основанию, имеющему формулу MOH , где М обозначает щелочной металл (например, литий, натрий или калий). Примеры оснований гидроксидов щелочного металла включают, но не ограничиваются ими, гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия.

Используемый в настоящем документе термин "основание ацетат щелочного металла", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к основанию, имеющему формулу $M(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)$, где М обозначает щелочной металл (например, литий, натрий или калий). Примеры оснований ацетатов щелочного металла включают, но не ограничиваются ими, ацетат лития, ацетат натрия и ацетат калия.

Используемый в настоящем документе термин "катализатор на основе переходного металла" относится к металлическому катализатору (например, палладиевому или никелевому катализатору), подходящему для катализа реакции связывания углерод-углерод. Примеры катализаторов на основе переходных металлов включают, но не ограничиваются ими, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, дихлоро(бис-{ди-трет-бутил[4-(диметиламино)фенил]-фосфоранил}) палладий (Pd -132), $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ и $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, где (dppf) обозначает 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен и (dppp) обозначает 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан.

Примеры палладиевых катализаторов включают, но не ограничиваются ими, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, дихлор (бис-{ди-трет-бутил[4-(диметиламино)фенил]-фосфоранил})палладий (Pd -132), палладий на угле, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 4-(ди-трет-бутилфосфино)-N,N-диметиланилин-дихлорпалладий (2:1), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), и тетракис(три(о-толил)фосфин)палладий(0).

Используемый в настоящем документе термин "приведение во взаимодействие" используется как известный в данной области техники и обычно относится к объединению химических реактивов с обеспечением их взаимодействия на молекулярном уровне с достижением химической или физической трансформации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в указанном взаимодействии участвуют два реагента, при этом по отношению к первому реагенту используют один или более эквивалентов второго реагента. Стадии взаимодействия способов, описанных в настоящем документе, можно проводить в течение периодов времени и в условиях, подходящих для получения обозначенного продукта.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антирастворитель относится к растворителю, в котором соединение 1 менее растворимо относительно другого растворителя или смеси растворителей в растворе. Например, антирастворитель может включать, не ограничиваясь ими, бензол, циклогексан, пентан, гексан, гептан (например, n-гептан), толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, m-, o- или p-ксилол, октан, индан, нонан или нафталин.

Взаимодействия описанных в настоящем документе способов можно проводить в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза.

Подходящие растворители могут быть по существу неактивными по отношению к исходным веществам (реагентам), промежуточным продуктам или продуктам при температурах, при которых проводят указанные взаимодействия, например, при температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Определенное взаимодействие можно проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. Для конкретной стадии взаимодействия можно выбрать подходящие растворители. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения взаимодействия можно проводить в отсутствие растворителя, например, когда по

меньшей мере один из реагентов представляет собой жидкость или газ.

Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как тетрахлорметан, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан (метилхлорид), тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, α,α,α -трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси и тому подобное.

Подходящие эфирные растворители включают диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля (диглим), диэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир триэтиленгликоля, анизол, трет-бутилметиловый эфир, их смеси и тому подобное.

Подходящие протонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изо-бутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, 2-этоксипропанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, нео-пентиловый спирт, трет-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин.

Подходящие апротонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения N,N-диметилформамид (ДМФА), N,N-диметилацетамид (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропионамид, тетраметилмочевину, нитрометан, нитробензол или гексаметилфосфорамида.

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, m-, o- или p-ксилен, октан, индан, нонан или нафталин.

Взаимодействия описанных здесь способов можно осуществлять на воздухе или в инертной атмосфере. Обычно взаимодействия с реагентами или продуктами, которые по существу способны реагировать с воздухом, можно осуществлять с использованием чувствительных к воздействию воздуха способов синтеза, которые хорошо известны специалисту в данной области техники.

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура", используемые в настоящем документе, понятны в данной области техники и относятся в целом к температуре, например, к температуре реакции, то есть к температуре комнаты, в которой осуществляют взаимодействие, например, при температуре от примерно 20°C до примерно 30°C.

Способы применения.

Соединение 1 или его соль представляет собой ингибитор белка BET и следовательно полезно для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью белков BET. Для описанных в настоящем документе применений можно применять любые формы соединения 1, включая любой из вариантов реализации настоящего изобретения, описанных в настоящем документе.

Соединение 1 может ингибировать один или несколько белков BET BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 1 селективно ингибирует один или более белков BET по сравнению с другими. "Селективный" означает, что указанное соединение связывает или ингибирует белок BET с большей аффинностью или эффективностью, соответственно, по сравнению с эталоном, таким как другой белок BET. Например, указанное соединение может быть селективным по отношению к BRD2 по сравнению с BRD3, BRD4 и BRD-t, селективным по отношению к BRD3 по сравнению с BRD2, BRD4 и BRD-t, селективным по отношению к BRD4 по сравнению с BRD2, BRD3 и BRD-t, или селективным по отношению к BRD-t по сравнению с BRD2, BRD3 и BRD4. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение ингибирует два или более белков BET или все белки BET. Обычно селективность может быть по меньшей мере примерно 5-кратной, по меньшей мере примерно 10-кратной, по меньшей мере примерно 20-кратной, по меньшей мере примерно 50-кратной, по меньшей мере примерно 100-кратной, по меньшей мере примерно 200-кратной, по меньшей мере примерно 500-кратной или по меньшей мере примерно 1000-кратной.

Поэтому соединение 1 применимо для лечения опосредуемых белком BET заболеваний. Термин "опосредуемое белком BET расстройство" или "BET-опосредуемое расстройство" относится к любому расстройству, заболеванию или состоянию, при котором один или более белков BET, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRD-t, или их мутант, играет роль, или указанное заболевание или состояние связаны с экспрессией или активностью одного или нескольких белков BET. Таким образом, соединение 1 в качестве ингибитора белков BET можно применять для лечения или уменьшения тяжести заболеваний и состояний, при которых белки BET, такие как BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRD-t, или их мутант, как известно, играют важную роль.

Заболевания и состояния, которые поддаются лечению с применением соединения 1 согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак и другие пролиферативные заболева-

ния, аутоиммунное заболевание, хронические воспалительные заболевания, острые воспалительные заболевания, сепсис и вирусную инфекцию. Указанные заболевания можно лечить с помощью введения индивидууму (например, пациенту), нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения 1 или любого из его вариантов реализации, или содержащей их фармацевтической композиции. Настоящий документ также относится к твердой форме соединения 1 или к любому из вариантов его реализации или фармацевтической композиции, их содержащей, для применения для лечения ВЕТ-опосредованного заболевания или расстройства. Также предложено применение твердой формы соединения 1 или любого из вариантов ее реализации или фармакологической композиции, содержащей их, в получении лекарственного средства для лечения ВЕТ-опосредованного заболевания или расстройства.

Заболевания, которые можно лечить с помощью соединения 1, включают виды рака. Указанные виды рака могут включать, но не ограничиваются ими, рак надпочечников, ацинозную клеточную карциному, неврому слухового нерва, акральную лентицинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелолейкоз, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, аденосквамозную карциному, новообразование в жировой ткани, карциному коры надпочечников, лейкоз/лимфому Т-клеток взрослых, агрессивный лейкоз НК-клеток, связанную со СПИДом лимфому, альвеолярную рабдомиосаркому, альвеолярную мягкую саркому, амелобластическую фиброму, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, хронический В-клеточный лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, В-клеточную лимфому, базальноклеточную карциному, рак желчных путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак молочной железы, рак мозга, карциному, карциному *in situ*, карциносаркому, опухоль хряща, цементому, миелоидную саркому, хондрому, хордому, хориокарциному, папиллому хороидального сплетения, светлоклеточный рак почки, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дегоса, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную В-крупноклеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, дисгерминому, эмбриональный рак, новообразование эндокринных желез, опухоль эндодермального синуса, связанную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, рак пищевода, включенный плод, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, ганглионеврому, рак двенадцатиперстной кишки, опухоль половых клеток, гестационную хориокарциному, гигантоклеточную фибробластому, гигантоклеточную опухоль клеток кости, глиальную опухоль, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз головного мозга, глюкогоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, гинандробластому, рак желчного пузыря, рак желудка, лейкоз ворсистых клеток, гемангиобластому, рак головы и шеи, гемангиоперицитому, гематологические злокачественные новообразования, гепатобластому, Т-клеточную лимфому печени и селезенки, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, инвазивную очаговую карциному, рак кишечника, рак почки, рак гортани, злокачественное лентиго, смертельную срединную карциному, лейкоз, опухоль клеток Лейдига, липосаркому, рак легкого, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфому, острый лимфолейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, лимфому MALT-типа, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную периферическую опухоль нервных оболочек, злокачественную тритон-опухоль, лимфому мантийных клеток, лимфому из В-клеток маргинальной зоны, лейкоз тучных клеток, медиастинальную опухоль половых клеток, медуллярный рак молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, меланому, менингиому, рак клеток Меркеля, мезотелиому, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную опухоль Мюллера, коллоидную опухоль, множественную миелому, новообразование в мышечной ткани, грибовидный микоз, миксоидную липосаркому, миксому, миксосаркому, карциному носоглотки, невриному, нейробластому, нейрофиброму, невриному, нодулярную меланому, рак глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, опухоль глазного нерва, рак полости рта, остеосаркому, рак яичников, опухоль Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, параганглиому, пинеалобластому, пинеоцитому, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитому, полиэмбриому, лимфому предшественников Т-лимфобластов, первичную лимфому центральной нервной системы, лимфому полостей тела, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, псевдомиксому брюшины, рак почки, почечный медуллярный рак, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, преобразование Рихтера, рак прямой кишки, саркому, шванноматоз, семиному, опухоль клеток Сертоли, опухоль стромы полового тяжа яичников, рак из перстневидных клеток, рак кожи, синие мелкокруглоклеточные опухоли, мелкоклеточный рак, саркому мягких тканей, соматостатиному, эпителиому мошонки, опухоль спины, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, синовиальную саркому, болезнь Сезари, мелкоклеточный рак кишечника, плоскоклеточный рак, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, текому, рак щитовидной железы, карциному переходных кле-

ток, рак горла, рак мочевого протока, мочеполовой рак, уротелиальную карциному, увеальную меланому, рак матки, бородавчатый рак, глиому зрительного пути, рак вульвы, вагинальный рак, макроглобулинемия Вальденстрема, опухоль Уортина и опухоль Вильмса. В некоторых вариантах реализации изобретения рак может представлять собой аденокарциному, лейкоз/лимфому Т-клеток взрослых, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, рак молочной железы, рак мозга, карциному, миелоидную саркому, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, мультиформную глиобластому, глиому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак кишечника, рак почки, рак гортани, лейкоз, рак легкого, лимфому, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ), рак глаза, опухоль оптического нерва, рак полости рта, рак яичника, опухоль гипофиза, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, рак почки, рак прямой кишки, саркому, рак кожи, опухоль спины, мелкоклеточный рак кишечника, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак щитовидной железы, рак горла, мочеполовой рак, уротелиальную карциному, рак матки, вагинальный рак или опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный рак представляет собой рак кроветворной системы (гематологический рак).

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный рак представляет собой множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ).

Заболевания, которые можно лечить с применением соединения 1, также включают МҮС-зависимые виды рака, причем рак связан с по меньшей мере одной экспрессией РНК тус или экспрессией белка МҮС. Пациента для такого лечения можно идентифицировать с помощью определения экспрессии РНК тус или экспрессии белка МҮС в раковой ткани или клетках.

Заболевания, которые можно лечить с помощью соединения 1, также включают незлокачественные пролиферативные расстройства. Примеры пролиферативных расстройств, которые можно лечить, включают, но не ограничиваются ими: доброкачественные опухоли мягких тканей, опухоли кости, мозга и опухоли позвоночника, опухоли века и орбитальные опухоли, гранулема, липому, менингиомы, множественную эндокринную неоплазию, носовые полипы, опухоли гипофиза, пролактиному, доброкачественную внутричерепную гипертензию, себорейный кератоз, полипы желудка, узловый зоб, кистозные новообразования поджелудочной железы, гемангиомы, узелки на голосовых связках, полипы и кисты, болезнь Кацлемеана, хроническую пилонидальную болезнь, дерматофибром, волосная киста, пиогенную гранулема и синдром юношеского полипоза.

Заболевания и состояния, которые можно лечить с помощью соединения 1, также включают хронические аутоиммунные и воспалительные состояния. Примеры аутоиммунных и воспалительных состояний, которые можно лечить, включают острое, сверхострое или хроническое отторжение трансплантированных органов, острую подагру, острые воспалительные реакции (такие как острый респираторный дистресс-синдром и ишемию/реперфузионное повреждение), болезнь Аддисона, агаммаглобулинемия, аллергический ринит, аллергию, алопецию, болезнь Альцгеймера, аппендицит, атеросклероз, астму, остеоартрит, ювенильный артрит, псориазический артрит, ревматоидный артрит, атопический дерматит, аутоиммунную алопецию, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, аутоиммунный гипопитуитаризм, аутоиммунное полигландулярное заболевание, болезнь Бехчета, буллезные заболевания кожи, холецистит, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), цирроз печени, дегенеративное заболевание суставов, депрессию, дерматит, дерматомиозит, экзему, энтерит, энцефалит, гастритный гломерулонефрит, гигантоклеточный артериит, синдром Гудпасчера, синдром Гийена-Барре, гингивит, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, гепатит, гипофизит, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), воспалительное заболевание таза, синдром раздраженного кишечника, болезнь Кавасаки, ЛПС-индуцированный эндотоксический шок, менингит, рассеянный склероз, миокардит, миоастению, грибовидный микоз, миозит, нефрит, остеомиелит, панкреатит, болезнь Паркинсона, перикардит, пернициозную анемию, пневмонию, первичный билиарный склерозирующий холангит, узелковый полиартериит, псориаз, ретинит, склерит, склераденит, склеродермию, синусит, болезнь Шегрена, сепсис, септический шок, солнечный ожог, системную красную волчанку, отторжение ткани трансплантата, тиреоидит, сахарный диабет I типа, синдром Такаясу, уретрит, увеит, васкулит, васкулит, включающий гигантоклеточный артериит, васкулит с поражением органов, такой как гломерулонефрит, витилиго, гранулематоз Вальденстрема и макроглобулинемию Вегенера.

Заболевания и состояния, которые можно лечить с помощью соединения 1, также включают заболевания и состояния, которые вовлекают воспалительные реакции к инфекциям с бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами, такие как сепсис, септический синдром, септический шок, эндотоксикоз, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром мультиорганной дисфункции, синдром токсического шока, острое повреждение легких, РДСВ (синдром расстройства дыхания у взрослых), острую почечную недостаточность, молниеносный гепатит, ожоги, острый панкреатит, по-

слеоперационные синдромы, саркоидоз, реакции Герксгеймера, энцефалит, миелит, менингит, малярия, господа, ССВО, связанные с вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий лишай, простой герпес и коронавирусу.

Заболевания, которые можно лечить с помощью соединения 1, включают вирусные инфекции. Примеры вирусных инфекций, которые могут быть вылечены, включают вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус герпеса, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, аденовирус, поксвирус и другие ДНК вирусы на основе эписом. Поэтому соединение 1 можно применять для лечения заболеваний и состояний, таких как инфекции и реактивации простого герпеса, герпесы губ, инфекции и реактивации опоясывающего герпеса, ветряная оспа, опоясывающий лишай, вирус папилломы человека, неоплазия шейки матки, аденовирусные инфекции, в том числе острое респираторное заболевание и поксвирусные инфекции, такие как коровья оспа, натуральная оспа и вирус африканской лихорадки свиней. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 1 можно применять для лечения вирусных инфекций папилломы человека кожи или эпителия шейки матки.

Заболевания и состояния, которые можно лечить с помощью соединения 1, также включают состояния, которые связаны с ишемически-реперфузионным повреждением. Примеры подобных состояний включают, но не ограничиваются ими, состояния, такие как инфаркт миокарда, цереброваскулярную ишемию (инсульт), острые коронарные синдромы, почечное реперфузионное повреждение, трансплантацию органов, шунтирование коронарной артерии, процедуры в условиях искусственного кровообращения и эмболию легкого, почек, печени, желудочно-кишечного тракта или периферической конечностей.

Соединение 1 также применимо для лечения расстройств липидного обмена путем регулирования АРО-А1, таких как гиперхолестеринемия, атеросклероз и болезнь Альцгеймера.

Соединение 1 также полезно для лечения фиброзных состояний, таких как идиопатический легочный фиброз, фиброз почек, послеоперационная стриктура, келоидное образование, склеродермия и фиброз сердца.

Соединение 1 также можно применять для лечения офтальмологических признаков, таких как сухость глаз.

Соединение 1 также можно применять для лечения заболеваний сердца, таких как сердечная недостаточность.

При применении в настоящем документе, термин "приведение в контакт" соответствует объединению указанных функциональных групп в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, "приведение в контакт" белка ВЕТ с соединением 1 (например, твердой формой соединения 1, такой как твердая кристаллическая форма) включает введение соединения 1 индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющий белок ВЕТ, а также, например, введение твердой формы соединения согласно настоящему изобретению в образец, который содержит клеточный или очищенный препарат, содержащий белок ВЕТ.

При применении в настоящем документе термин "индивидуум" или "пациент", применяемые взаимозаменяемо, соответствуют любому животному, в том числе млекопитающим, предпочтительно мыши, крысе, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свинье, крупному рогатому скоту, овце, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно людям.

При применении в настоящем документе выражение "терапевтически эффективное количество" соответствует количеству активного соединения или фармацевтического средства, вызывающему биологический или медицинский ответ, которое обнаруживается в ткани, системе, животном, у индивидуума или человека исследователем, ветеринаром, врачом или другим врачом.

При применении в настоящем документе термин "лечить" или "лечение" соответствует ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. угнетая дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики); и уменьшению интенсивности заболевания; например, уменьшению интенсивности заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. купирование патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания.

При применении в настоящем документе термин "предотвращать" или "предотвращение" соответствует предотвращению заболевания; например, предотвращению заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированные способы лечения.

Соединение 1 можно применять в комбинированных способах лечения, при этом соединение 1 вводят в сочетании с другими методами лечения, такими как введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Дополнительные терапевтические средства, как правило, представляют собой обычно применяемые для лечения конкретного состояния, которое подлежит лечению. Дополнительные терапевтические средства могут содержать, например, химиотерапевтические средства, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты, а также ингибиторы Всг-Ab1, Flt-3, RAF, FAK и JAK-киназы для лечения связанных с белками ВЕТ заболеваний, расстройств или состояний. Одно или более

дополнительных фармацевтических средств можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 можно применять в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают гистоновые лизинметилтрансферазы, гистоновые аргининметилтрансферазы, гистоновые деметилазы, гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилазы и метилтрансферазы ДНК. Ингибиторы гистоновых деацетилаз включают, например, вориностат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединение 1 можно применять в комбинации с химиотерапевтическими средствами или другими антипролиферативными средствами. Соединение 1 также можно применять в комбинации с лекарственной терапией, такой как хирургическая операция или лучевая терапия, например, гамма-излучение, радиотерапия пучком нейтронов, радиотерапия пучком электронов, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры подходящих химиотерапевтических средств включают любые из абареликса, альдеслейкина, алемтузумаба, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, анастрозола, триоксида мышьяка, аспарагиназы, азациитидина, бевацизумаба, бексаротена, блеомицина, бортезомиби, бортезомиба, бусульфана внутривенно, бусульфана орально, калустерона, капецитабина, карбоплатина, кармустина, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клофарабина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, дальтепарина натрия, дазатиниба, даунорубицина, децитабина, денилейкина, денилейкина дифлитокса, дексразоксана, доцетаксела, доксорубицина, дромостанолон пропионата, экулизумаба, эпирубицина, эрлотиниба, эстрамустина, этопозида фосфата, этопозида, эксеместана, филграстима, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фулвестранта, gefитиниба, гемцитабина, гемтузумаба озогамидина, госсерелина ацетата, гистрелина ацетата, ибритумомаба труксетана, идарубицина, ифосфамида, иматиниба мезилата, интерферона альфа 2а, иринотекана, лапатиниба дитозилата, леналидомида, летрозоло, лейковорина, леупролида ацетата, левамизола, ломустина, мехлоретамина, мегестрола ацетата, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, метоксалена, митомидина С, митотана, митоксантрона, нандролона фенопропионата, неларабина, нофетумомаба, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, панитумумаба, пэгаспаргазы, пэгфилграстима, пеметрекседа динатрия, пентостатина, пипобромана, пликамицина, прокарбазина, хинакрин, расбуриказы, ритуксимаба, руксолитиниба, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, сунитиниба малеата, тамоксифена, темозоломида, тенипозида, тестолактона, талидомида, тиогуанина, тиотепа, топотекана, торемифена, тозитумомаба, трастузумаба, третиноина, урамустина, валрубицина, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедроната.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединение 1 можно применять в комбинации с руксолитинибом.

Соединение 1 можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Примеры ингибиторов контрольных точек иммунного ответа включают ингибиторы молекул контрольных точек иммунного ответа, такие как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназу, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная молекула контрольных точек иммунного ответа представляет собой стимулирующую молекулу контрольных точек иммунного ответа, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная молекула контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибирующую молекулу контрольных точек иммунного ответа, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторами TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов бета TGFR.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой анти-PD1 антитело, анти-PD-L1 антитело или анти-CTLA-4 антитело.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное анти-PD-1 антитело. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное моноклональное анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 или AMP-224. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное моноклональное анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное анти-PD1 антитело представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное анти-PD-L1 антитело. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное моноклональное анти-PD-L1 антитело представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также извест-

ный как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное моноклональное анти-PD-L1 антитело представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор CTLA-4, например, анти-CTLA-4 антитело. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное анти-CTLA-4 антитело представляет собой ипилимумаб.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG3, например, анти-LAG3 антитело. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное моноклональное анти-LAG3 антитело представляет собой BMS-986016 или LAG525.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор GITR, например, анти-GITR антитело. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное анти-GITR антитело представляет собой TRX518 или МК-4166.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор OX40, например, анти-OX40 антитело или белок слияния OX40L. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное анти-OX40 антитело представляет собой MEDI0562. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный белок слияния OX40L представляет собой MEDI6383.

Соединение 1 можно применять в комбинации с одним или более агентами для лечения таких заболеваний, как рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный ингибитор протеасомы представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение 1 можно вводить в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение 1 можно вводить в комбинации с иммунодепрессантом, таким как флуоцинолон ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение 1 можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными средствами, выбранными из Dehydrex™ (Holies Labs), Civamide (Opko), гиалуроната натрия (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), циклоспорина (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(s)-гидроксиэкозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), цевимелина, доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорина А (Nova22007, Novagalí), окситетрациклина (Duramycin, MOL11901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[6-[[3-йодофенил]метиламинопуридин-9-ил]-N-метил-оксолан-2-карбамила, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетический аналог резолвина, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), ребамипида (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднола этабоната, ритуксимаба, диквафосола тетра натрия (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинра, эфализумаба, микофенолята натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) или талидомида.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 1 можно вводить в комбинации с одним или более агентами, выбранными из антибиотических, противовирусных, противогрибковых, обезболивающих, противовоспалительных агентов, в том числе стероидных и нестероидных противовоспалительных агентов и противоаллергических агентов. Примеры подходящих лекарственных средств включают аминоклизины, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, trovафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и энроксацин; нафтиридин; сульфонамиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамомицин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные ("рифампины"); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; хромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или антибиотик группы азалидов.

Другие примеры средств, с одним или более из которых также можно комбинировать предложенное соединение, включают: лечение в случае болезни Альцгеймера, такое как донепезил и ривастигмин; лечение в случае болезни Паркинсона, такое как L-DOPA/карбидопа, энтакапон, ропинирол, прамипексол, бромкриптин, перголид, тригексифенидил и амантадин; средство для лечения рассеянного склероза (РС), такое как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), ацетат глатирамера и митоксантрон; лечение в случае астмы, такое как албутерол и монтелукаст; средство для лечения шизофрении, такое как zipрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительное средство, такое как кортикостероид, такой как дексаметазон или преднизолон, ФНО-блокатор, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующее средство, в том числе иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолята мофетил, интерферон, кортикостероид, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофический фактор, такой как ингибитор ацетилхолинэстеразы, ингибитор MAO, интерферон, противосудорожное средство, блокатор ионного канала, рилузол или средство против болезни Паркинсона; средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такое как бета-блокатор, ингибитор АСЕ, диуретик, нитрат, блокатор кальциевых каналов или статины; средство для лечения заболеваний печени, такое как кортикостероид, холестирамин, интерферон и противовирусное средство; средство для лечения расстройств крови, такое как кортикостероид, противолейкемическое средство или фактор роста; или средство для лечения иммунологических недостаточностей, таких как гамма-глобулин.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором JAK-киназы (например, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, CYT387, GLPG0634, лестауртиниба, пакритиниба, TG101348 или селективного ингибитора JAK1-киназы), ингибиторов Pim-киназы (включая ингибиторы одного или более из PIM1, PIM2 и PIM3), ингибиторов PI3-киназы, в том числе PI3K-дельта селективных ингибиторов и ингибиторов PI3K широкого спектра действия), ингибиторов MEK, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов b-RAF, ингибиторов mTOR, ингибиторов протеосом (например, бортезомиб, карфилзомиб), HDAC-ингибиторов (например, панобиностата, вориностата), ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, дексаметазона, мелфалана и иммуномодуляторов (таких, как ленолидомид и помалидомид).

Состав, лекарственные формы и введение.

При применении в качестве фармацевтических средств соединение 1 (например, твердую форму соединения 1, такую как кристаллическая твердая форма) можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получать способом, хорошо известным в фармацевтической области техники, и можно вводить различными путями, в зависимости от того, является ли необходимое лечение местным или системным, и от площади, которая подлежит обработке.

Введение может быть наружным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), ингаляционным (например, с помощью вдыхания или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью распылителя; внутритрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутривнутрибрюшинное, внутримышечное или инъекцию или инфузию; или внутривнутричерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение можно проводить в форме единичной болюсной дозы, или можно осуществлять, например, при помощи непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители на водной, порошковой или масляной основах, загустители и тому подобное могут быть необходимыми или желательными.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат, в качестве активного ингредиента, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными средствами). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция является подходящей для наружного применения. При получении композиций согласно настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным средством, разбавляют вспомогательным средством или заключают в подобный носитель, в форме, например, капсулы, саше, в бумагу или другой контейнер. Когда наполнитель служит разбавителем, он может быть в форме твердого, полутвердого или жидкого материала, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При получении композиции соединение 1 можно измельчать для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если соединение 1 является по существу нерастворимым, оно может быть измельчено до размера частиц менее чем 200 меш. Если соединение 1 является по существу растворимым в воде, размер частиц можно регулировать путем измельчения для

обеспечения по существу равномерного распределения в композиции, например, примерно 40 меш.

Соединение 1 можно измельчать с применением известных процедур помола, таких как влажный размол, с получением размера частиц, подходящих для формирования таблеток и для других типов препаратов. Мелкодисперсные (в форме наночастиц) составы соединения 1 могут быть получены способами, известными в данной области техники, например, см. международную заявку № WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных средств включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акацию аравийскую, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Указанные составы могут дополнительно содержать: смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, такие как метил- и пропилгидрокси-бензоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, длительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с применением процедур, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в стандартной лекарственной форме, содержащей желаемое количество указанного активного ингредиента. Термин "стандартные лекарственные формы" соответствует физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных дозирования для человека и других млекопитающих, причем каждая стандартная лекарственная форма содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным средством.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Следует понимать, однако, что фактически вводимое количество соединения обычно будет определяться лечащим врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, в том числе состоянием, подлежащим лечению, выбранным способом введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, массой и реакцией индивидуального пациента, тяжестью симптомов у пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным средством с получением твердой композиции до придания ей лекарственной формы, которая содержит однородную смесь соединения, описанного в настоящем документе. При ссылке на указанные композиции до придания им лекарственной формы как гомогенные, активный ингредиент обычно рассредоточен равномерно по всей композиции таким образом, что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Указанную твердую композицию до придания ей лекарственной формы затем разделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа.

Таблетки или пилюли, описанные в настоящем документе, могут быть покрыты или составлены иным способом, для того, чтобы обеспечить лекарственную форму, обеспечивающую преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний дозировочный компонент, причем последний имеет форму оболочки поверх первого. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для того, чтобы противостоять разрушению в желудке и позволить внутреннему компоненту проходить в интактном виде в двенадцатиперстную кишку или задержаться при высвобождении. Для таких кишечных слоев или покрытий можно применять множество материалов, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которых соединение 1 и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть включены для введения перорально или с помощью инъекции, включают водные растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические наполнители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или их смеси, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные средства, как описано выше. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные композиции вводят через ротовой или носовой дыхательный путь для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть присоединено к тампону лицевой маски или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или интраназально из устройств, которые доставляют композиции соответствующим способом.

Композиции для местного применения могут содержать один или более обычных носителей. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, простого алкилового эфира полиоксизилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции носителей кремов могут

быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более других компонентов, например, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с применением изопропилового спирта и воды, соответственно, в комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное. Составы для наружного применения можно соответствующим образом упаковывать в тубы, например, 100 г, к которым необязательно приложены инструкции для лечения отдельного симптома, например, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет меняться в зависимости от того, что вводят, от цели введения, такой как профилактика или лечение, состояния пациента, способа введения и тому подобного. При терапевтических применениях указанные композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере для того, чтобы частично остановить симптомы заболевания и его осложнения. Эффективные дозы будут зависеть от заболевания, состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса, общее состояние пациента и тому подобное. Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Указанные композиции можно стерилизовать с помощью способов обычной стерилизации или можно подвергать стерилизующему фильтрованию. Водные растворы можно упаковывать для применения "как есть", или лиофилизированными, при этом указанный лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. pH препаратов с соединением обычно составляет между 3 и 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеописанных вспомогательных средств, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения 1 может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, при котором осуществляют лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и решения лечащего врача. Доля или концентрация соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от целого ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и пути введения. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общего состояние здоровья конкретного пациента, относительной биологической эффективности выбранного соединения, состава вспомогательного средства и его пути введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных в *in vitro* тест-системах или тест-системах животных моделей.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое средство, стероид, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых приведены выше.

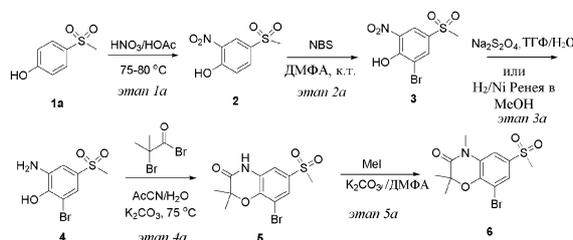
Изобретение далее будет описано более подробно при помощи конкретных примеров. Следующие примеры предназначены для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалист в данной области техники легко определит различные некритические параметры, которые можно изменять или модифицировать с получением по существу тех же результатов. Соединения примеров, как было обнаружено, являются ингибиторами одного или более белков ВЕТ, как описано ниже.

Примеры

Пример 1. Синтез 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она (соединение 1).

Синтез промежуточного соединения 5 проводили в соответствии со схемой 1.

Схема 1



Этап 1а. 4-(Метилсульфонил)-2-нитрофенол (соединение 2).

Азотную кислоту (69%, 4,2 мл, 70 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в течение одной минуты к перемешиваемому раствору 4-(метилсульфонил)фенола (соединение 1а, 10 г, 58,1 ммоль) в уксусной кислоте (НО-Ас, 91 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70°C, когда наблюдалась экзотермия. Реакционную смесь перемешивали при температуре 75-80°C в течение 3 ч. Добавляли азотную кислоту (69%, 0,3 мл, 5,0 ммоль, 0,086 экв.) и смесь перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры 15°C и добавляли воду (230 мл). После перемешивания в течение

30 мин полученные твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (2×45 мл) и сушили в вакууме при температуре 45°C в течение 5 ч с получением неочищенного целевого продукта, 4-(метилсульфонил)-2-нитрофенола (соединение 2, 11,0 г). Затем указанное неочищенное соединение 2 растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ, 110 мл) при температуре 55°C и медленно добавляли теплую воду (45°C, 275 мл). Раствор постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем проводили дальнейшее охлаждение до температуры 9°C и перемешивали при температуре 9°C в течение одного часа. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме при температуре 50°C в течение ночи с получением 4-(метилсульфонил)-2-нитрофенола (соединение 2, 10,15 г, 12,6 г теоретич., выход 80,6%) в виде желтого порошка.

Соединение 2: ЖХМС вычислено для $C_7H_8NO_4S$ (M+H)⁺: 218,0, получено: 218,1; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шир. s, 1H), 8,34 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H) ppm.

Этап 2а. 2-Бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенол (соединение 3).

N-бромсукцинимид (NBS, 68 0 г, 3,82 моль, 1,0 экв.) добавляли при температуре 0°C к раствору 4-(метилсульфонил)-2-нитрофенола (соединение 2, 825 г, 3,8 моль) в ДМФА (5,9 л). Охлаждающую баню удаляли через 10 мин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Когда ЖХМС показала завершение реакции, добавляли воду (5,9 л) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Твердые вещества фильтровали, промывали водой (3×2,5 л) и сушили в вакууме при температуре 45°C в течение ночи с получением 2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенол (соединение 3, 1085 г, 1131,1 г теоретич., выход 95,9%) в виде желтого порошка, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Соединение 3: ЖХМС вычислено для $C_7H_6BrNO_5S$ (M-H)⁻: 293,9, получено: 294,0; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H) ppm.

Этап 3а. 2-Амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенол (соединение 4).

Бикарбонат натрия (NaHCO₃, 2,6 кг, 30,95 моль, 8,8 экв.) добавляли порциями в течение одного часа к раствору 2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенола (соединение 3, 1037 г, 3,5 моль) и гидросульфита натрия (Na₂S₂O₄, техническая чистота 85%, 3,15 кг, 15,4 моль, 4,4 экв.) в 1:1 смеси тетрагидрофурана (ТГФ, 10 л) и воды (10 л). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Когда ЖХМС показала завершение реакции, указанную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 2×10 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (EtOAc, 13 л) и нерастворимый материал удаляли фильтрованием. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенола (соединение 4, 736,5 г, 931,4 г теоретич., выход 79%) в виде бежевого порошка, который использовали в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Соединение 4: ЖХМС вычислено для $C_7H_8BrNO_3S$ (M+H)⁺: 265,9, получено: 266,1; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,8 (шир. s, 2H), 3,4 (шир. s, 1H), 3,09 (s, 3H) ppm.

Этап 4а. 8-Бром-2,2-диметил-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение 5).

Раствор карбоната калия (K₂CO₃, 842 г, 6,1 моль, 4,15 экв.) в воде (2,8 л) добавляли к раствору 2-амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенола (соединение 4, 391 г, 1,47 моль) в ацетонитриле (8 л) при комнатной температуре. Затем к указанной реакционной смеси в течение 20 мин при комнатной температуре добавляли 2-бром-2-метилпропаноилбромид (466 мл, 864 г, 3,76 моль, 2,56 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда ЖХМС показала, что сформировалось соответствующее промежуточное соединение с открытым кольцом, указанную реакционную смесь нагревали до температуры 75°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до половины объема. Добавляли воду (4л) и 1 н. водн. соляную кислоту (HCl, 2,24 л) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (1,2 л) и сушили в вакууме при температуре 50°C в течение ночи с получением неочищенного целевого продукта (соединение 5, 404 г). Указанный неочищенный продукт затем растирали со смесью 5:1 гептанов и МТВЕ (1,2 л) при комнатной температуре в течение трех часов. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали гептанами (1 л) и сушили в вакууме с получением 8-бром-2,2-диметил-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-она (соединение 5, 401 г, 491,3 г теоретич., выход 81,6%, чистота 98%) в виде желто-коричневых порошков.

Соединение 5: ЖХМС вычислено для $C_{11}H_{12}BrNO_4S$ (M+H)⁺: 334,0, получено: 333,9; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 7,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,46 (s, 6H) ppm.

Этап 5а. 8-Бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение 6).

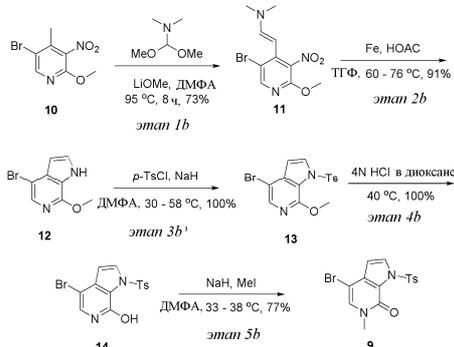
Стеклянный реактор емкостью 200 л собирали с верхним перемешиванием, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и реактор продували азотом. В указанный реактор загружали ДМФА (30,0 л) и 8-бром-2,2-диметил-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение

5, 3000 г, 8,98 моль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока не был получен раствор. Затем в реактор загружали карбонат калия (K_2CO_3 , 1371 г, 9,92 моль, 1,11 экв.) и метилиодид (MeI , 1536 г, 0,67 л, 10,83 моль, 1,21 экв.), поддерживая при этом внутреннюю температуру примерно $17^\circ C$. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение примерно 4 ч, пока завершение реакции метилирования не было показано с помощью ВЭЖХ. Питательную воду (60,0 л) загружали в реактор, поддерживая внутреннюю температуру примерно $19^\circ C$ и указанную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение примерно 2,5 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и влажный осадок промывали питьевой водой (30,0 л) и сушили на воздухе в течение примерно 15,5 ч с последующей сушкой в вакууме при температуре примерно $45^\circ C$ с получением неочищенного 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она (соединение 6, 2834 г, 3127 г теоретич., выход 90,6%) в виде порошка от беловатого до желтого цвета, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Соединение 6: 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,83 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,31 (d, $J=3,4$ Гц, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm; ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 167,47 (s), 144,14 (s), 136,03 (s), 131,46 (s), 126,07 (s), 113,71 (s), 111,25 (s), 79,80 (s), 43,98 (s), 29,42 (s), 24,28 (s) ppm.

Синтез промежуточного соединения 9 проводили в соответствии со схемой 2.

Схема 2



Этап 1b. (E)-2-(5-Бром-2-метокси-3-нитропиридин-4-ил)-N,N-диметилэтиленамин (соединение 11).

К раствору 5-бром-2-метокси-4-метил-3-нитропиридина (соединение 10, 508 г, 2,057 моль) в ДМФА (5,0 л) добавляли метанол лития (11,5 г, 0,303 моль, 0,147 экв.) в метаноле (300 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры $90^\circ C$ и добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (2180 мл, 8,0 экв.) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре $90-95^\circ C$ в течение ночи. Когда ЖХМС показал завершение реакции, указанную реакционную смесь охлаждали до температуры $5^\circ C$ и через капельную воронку добавляли ледяную воду (12,2 л). Смесь перемешивали в охлаждающей ванне в течение одного часа и осажденные твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали ледяной водой (2 л), сушили при пониженном давлении в течение двух часов, затем сушили в вакууме при температуре $40^\circ C$ в течение ночи с получением неочищенного (E)-2-(5-бром-2-метокси-3-нитропиридин-4-ил)-N,N-диметиленфенамина (соединение 11, 506 г, 619,2 г теоретич., выход 81,7%) в виде красного твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Соединение 11: 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,22 (s, 1H), 7,03 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,89 (s, 6H) ppm.

Этап 2b. 4-Бром-7-метокси-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (соединение 12).

Порошок железа (Fe, 1085 г, 19,5 моль, 10 экв.) и уксусную кислоту (HOAc, 4380 мл, 4595 г, 76,5 моль, 39,3 экв.) последовательно добавляли к раствору (E)-2-(5-бром-2-метокси-3-нитропиридин-4-ил)-N,N-диметиленфенамина (соединение 11, 587 г, 1,95 моль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 5,25 л). Реакционную смесь нагревали до температуры $40^\circ C$, вызывая медленную и устойчивую экзотермическую реакцию до температуры $77^\circ C$ в течение одного часа. После перемешивания при температуре $75^\circ C$ в течение еще двух часов ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до температуры $50^\circ C$, разбавляли этилацетатом ($EtOAc$, 4 л) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердые вещества удаляли фильтрованием через целит, который промывали этилацетатом ($EtOAc$, 6 л). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате ($EtOAc$, 16 л) и раствор промывали раствором карбоната натрия (Na_2CO_3 , 900 г) в воде (12 л) и насыщенным соевым раствором (2 л). Объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом ($EtOAc$, 4 л). Объединенные органические слои выпаривали при пониженном давлении. Добавляли гептаны (4 л) и растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 4-бром-7-метокси-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (соединение 12, 450 г) количественно в виде темного твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Соединение 12: ЖХМС вычислено для $C_8H_7BrN_2O$ ($M+H$) $^+$: 227,0, получено: 227,1; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,73 (s, 1H), 7,53 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm.

Этап 3b. 4-Бром-7-метокси-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (соединение 13).

60%-ную дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (NaH, 120 г, 3 моль, 1,5 экв.) добавляли порциями в течение 15 мин к раствору неочищенного 4-бром-7-метокси-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (соединение 12, 450 г, 1,95 моль) в ДМФА (4,5 л). Температура реакционной смеси достигала 38°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин перед охлаждением до температуры 20°C. Одной порцией добавляли л-толуолсульфонилхлорид (p-TsCl, 562 г, 2,95 моль, 1,5 экв.) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Когда ЖХМС показала завершение реакции, добавили воду (9 л). Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (2,5 л), затем растворяли в этилацетате (EtOAc, 5 л). Раствор промывали водой (3 л). Водный слой обратно-экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 3 л). Комбинированные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-бром-7-метокси-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (соединение 13, 801 г) количественно в виде темного твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Соединение 13: ЖХМС вычислено для $C_{15}H_{13}BrN_2O_3S$ (M+H)⁺: 381,0; получено: 381,0; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,78 (d, J=3,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Этап 4б. 4-Бром-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ол соединение 14).

Неочищенный 4-бром-7-метокси-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (соединение 13, 801 г, 1,95 моль) растворяли в растворе 4 М HCl в 1,4-диоксане (5,6 л, 22,4 моль, 11,5 экв.) и перемешивали при температуре 40-45°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток суспендировали в этиловом эфире (Et₂O, 1,5 л). Твердые вещества фильтровали и последовательно промывали этиловым эфиром (Et₂O, 0,5 л) и гептанами (1 л) перед сушкой в вакууме при температуре 40°C в течение ночи с получением неочищенного 4-бром-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ола (соединение 14, 648 г, 716 г теоретич., выход 90,5% в течение трех стадий) в виде желтого порошка, который использовали в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Соединение 14: ЖХМС вычислено для $C_{14}H_{11}BrN_2O_3S$ (M+H)⁺: 367,0; получено: 366,9; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,01 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,57 (d, J=3,5 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm.

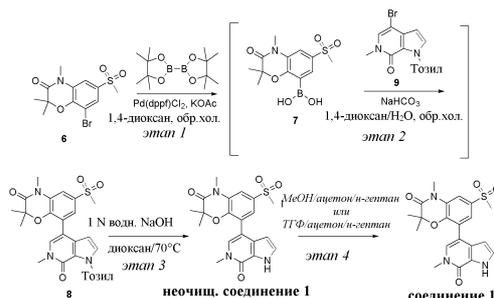
Этап 5б. 4-Бром-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (соединение 9).

60%-ную дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (NaH, 132 г, 3,3 моль, 1,2 экв.) добавляли порциями в течение 15 мин к раствору 4-бром-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина-7-ола (соединение 14, 1000 г, 2,72 моль) в ДМФА (5 л). Температура реакционной смеси достигала 39°C. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь охлаждали до температуры 20°C. Добавляли йодметан (MeI, 205 мл, 467 г, 3,3 моль, 1,2 экв.) и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Когда ЖХМС показала завершение реакции, добавляли воду (13 л) и указанную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества фильтровали и последовательно промывали водой (2,5 л) и гептанами (4 л). Затем твердое вещество растворяли в дихлорметане (ДХМ, 9 л) и раствор переносили в разделительную воронку. Удаляли остаточную воду (~ 200 мл). Раствор в дихлорметане обрабатывали смесью сульфата натрия (Na₂SO₄, 200 г), силикагеля (SiO₂, 170 г) и активированного угля (20 г) в течение одного часа. Твердые вещества удаляли фильтрованием через целитовую подушку (750 г) и целитовую подушку промывали дихлорметаном (ДХМ, 3 л). К объединенным фильтратам добавляли толуол (1,2 л). Дихлорметан удаляли при пониженном давлении. Полученные твердые вещества в толуоле собирали фильтрованием, последовательно промывали толуолом (1,2 л) и гептанами (1,2 л) и сушили в вакууме при температуре 40°C в течение 2 ч с получением неочищенного 4-бром-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (соединение 9, 728 г, 1036,9 г теоретич., выход 70,2%, 99,3% чистота), которое использовали в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Соединение 9: ЖХМС вычислено для $C_{15}H_{13}BrN_2O_3S$ (M+H)⁺: 381,0; получено: 381,0; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,03 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Синтез соединения 1 проводили в соответствии со схемой 3.

Схема 3



Этапы 1 и 2. 2,2,4-Триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-

ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение 8).

Стекланный реактор емкостью 100 л собирали с верхним перемешиванием, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и стекланный реактор емкостью 22 л собирали с верхним перемешиванием, конденсатором, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота. Каждый реактор продували азотом. 1,4-диоксан (15,8 л), 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение 6, 1008 г, 2,90 моль, 1,05 экв.), бис-(пинаколато)дибор (1472 г, 5,80 моль, 2,11 экв.) и ацетат калия (КОАс, 854 г, 8,70 моль, 3,16 экв.) загружали в реактор емкостью 100 л. Через указанную реакционную смесь барботировали азот в течение 22 мин, затем загружали Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (60,08 г, 0,07 моль, 0,03 экв.) и промывали 100-литровый реактор 1,4-диоксаном (0,5 л). Через реакционную смесь снова барботировали азот в течение 22 мин. Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до осторожного кипения (примерно 81°C) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение примерно 19 ч до тех пор, пока ВЭЖХ не показала завершение первой реакции сочетания. Затем указанную реакционную смесь охлаждали до температуры примерно 28°C. Отдельно готовили дегазированный водный раствор бикарбоната натрия путем тщательного смешивания бикарбоната натрия (NaHCO₃, 578 г, 6,89 моль, 2,50 экв.) и питьевой воды (8,3 л) до получения раствора и затем пропускали азот через раствор в течение примерно 34 мин. Дегазированный водный раствор бикарбоната натрия и 4-бром-6-метил-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7(6Н)-он (соединение 9, 1050 г, 2,75 моль) загружали последовательно в реактор емкостью 100 л при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь в реакторе емкостью 100 л нагревали с обратным холодильником до осторожного кипения (примерно 89°C) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение примерно 2,5 ч до тех пор, пока ВЭЖХ не показала завершение второй реакции сочетания. Реакционную смесь охлаждали до температуры примерно 29°C, затем загружали питьевую воду (26,3 л) и этилацетат (EtOAc, 39,4 л). Указанную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение примерно 19 минут, затем фильтровали через слой целита (1050 г). Фильтровальную лепешку промывали этилацетатом (EtOAc, 4,2 л). Фильтрат и промывочный раствор загружали обратно в реактор емкостью 100 л, фазы разделяли и органическую фазу оставляли в реакторе. Отдельно готовили водный раствор бисульфита натрия путем тщательного смешивания бисульфита натрия (17052г) и питьевой воды (41,0 л). Около трети водного раствора бисульфита натрия (15,6 л) загружали в органический раствор, находящийся в реакторе емкостью 100 л; полученную смесь нагревали до температуры примерно 50°C и перемешивали при температуре примерно 54°C в течение примерно 1 ч. Смесь охлаждали до температуры примерно 39°C и фильтровали через тот же слой целита, что и раньше, и фильтровальную лепешку промывали этилацетатом (4,2 л).

Объединенные фильтрат и промывочный раствор загружали обратно в реактор емкостью 100 л, фазы разделяли и органическую фазу оставляли в реакторе. Около трети водного раствора бисульфита натрия (15,6 л) загружали в органический раствор, находящийся в реакторе емкостью 100 л; полученную смесь нагревали до температуры примерно 50°C и перемешивали при температуре примерно 52°C в течение примерно 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры примерно 40°C, фазы разделяли и органическую фазу оставляли в реакторе. Остаток водного раствора бисульфита натрия (15,6 л) загружали в органический раствор, находящийся в реакторе емкостью 100 л; полученную смесь нагревали до температуры примерно 50°C и перемешивали при температуре примерно 50°C в течение примерно 1 ч. Смесь охлаждали до температуры примерно 40°C, фазы разделяли и органическую фазу оставляли в реакторе. Органическую фазу последовательно промывали питьевой водой (10,5 л) и водным раствором хлорида натрия, приготовленным отдельно из 2100 г хлорида натрия и 10,5 л питьевой воды. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении при температуре примерно 42°C до оставшегося целевого объема 11 л (10-12 л на 1 кг загруженного соединения 9). Остаток переносили в реактор емкостью 22 л. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении при температуре примерно 52°C до оставшегося целевого объема 5 л (5-6 л на 1 кг загруженного соединения 9). Остаток охлаждали до температуры примерно 24°C и перемешивали при температуре примерно 19°C в течение примерно 11,5 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, фильтровальную лепешку промывали *n*-гептаном (4,2 л), сушили на воздухе в течение примерно 4 ч с последующей сушкой в вакууме при температуре примерно 15-17°C с получением неочищенного 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло [2,3-*c*]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она (соединение 8, 1232 г, 1566,5 г теоретич., выход 78,6%) в виде желто-коричневого порошка, который объединяли с другими партиями неочищенного соединения 8, полученного по тем же процедурам, для дальнейшей очистки, как описано ниже.

Стекланный реактор емкостью 100 л собирали с верхним перемешиванием, конденсатором, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и реактор продували азотом. Метилхлорид (34 л) и неочищенный 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение 8, 3400 г) загружали в реактор и смесь перемешивали при температуре примерно 17°C до получения раствора. Si-Thiol (850 г) загружали в полученный раствор и смесь нагревали до температуры примерно 31°C и перемешивали при температуре 31°C в течение примерно 2,5 ч. Затем смесь охлаждали до температуры примерно 20°C пе-

ред фильтрованием. Фильтровальную лепешку промывали метиленхлоридом (14 л) и объединенные фильтрат и промывочный раствор концентрировали в вакууме при температуре примерно 32°C с получением очищенного 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она (соединение 8, 3728 г) в виде порошка от желтого до коричневого цвета, который содержал некоторое количество органических растворителей и который использовали непосредственно в последующей реакции без дальнейшей сушки.

Соединение 8: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,99 (dd, J=5,9, 2,3 Гц, 3H), 7,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,46 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (s, 6H) ppm; ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 167,50 (s), 152,60 (s), 145,55 (s), 144,64 (s), 136,22 (s), 135,96 (s), 134,83 (s), 131,27 (s), 130,86 (s), 130,07 (s), 128,88 (s), 125,37 (s), 124,56 (s), 121,93 (s), 113,72 (s), 108,32 (s), 106,83 (s), 79,01 (s), 60,21 (s), 44,17 (s), 36,95 (s), 29,46 (s), 24,28 (s), 21,59 (s), 21,22 (s), 14,55 (s) ppm.

Стадия 3. 2,2,4-Триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение 1).

Стеклоанный реактор емкостью 50 л собирали с верхним перемешиванием, дистиллятором, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и реактор продували азотом. В реактор при перемешивании загружали 1,4-диоксан (10,2 л) и 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение 8, 3724 г, полученное на предыдущей стадии, содержит растворители, 3400 г сухого вещества, 5,97 моль) и реакционную смесь нагревали до температуры примерно 62°C. Отдельно готовили водный раствор гидроксида натрия путем тщательного смешивания гидроксида натрия (NaOH, 860 г, 21,49 моль, 3,60 экв.) и питьевой воды (21,5 л). Водный раствор гидроксида натрия загружали в реактор в течение примерно 26 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 70°C. Реакционную смесь нагревали до температуры примерно 84°C и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение примерно 2,5 ч до тех пор, пока ВЭЖХ не показала завершение реакции удаления защитных групп. Реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении при температуре примерно 70°C до оставшегося целевого объема 17 л (5 л на 1 кг загруженного соединения 8). Загружали питьевую воду (13,6 л) и дистилляцию продолжали при пониженном давлении при температуре примерно 76°C до тех пор, пока не было собрано дополнительно 7 л (2 л на 1 кг загруженного соединения 8). Оставшуюся смесь охлаждали до температуры примерно 25°C и перемешивали при температуре примерно 18°C в течение примерно 11 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, фильтровальную лепешку промывали водой (34 л) и сушили на фильтре в течение примерно 1 ч, затем сушили на воздухе в течение примерно 5 дней с получением неочищенного 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она (соединение 1, 1728 г, 2480 г теоретич., выход 69,7%), который очищали в соответствии с процедурами, описанными ниже.

Стеклоанный реактор емкостью 50 л собирали с верхним перемешиванием, термопарой и впускным отверстием для азота, и реактор продували азотом. В реактор при перемешивании загружали ацетонитрил (17,2 л) и неочищенный 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он (неочищенное соединение 1, 1726 г, 4,25 моль). Полученную смесь нагревали до температуры примерно 72°C и перемешивали при температуре 70-75°C в течение примерно 1,5 ч. Затем указанную смесь охлаждали до температуры примерно 25°C и перемешивали при температуре окружающей среды в течение примерно 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, фильтровальную лепешку промывали ацетонитрилом (9 л), затем загружали обратно в реактор с ацетонитрилом (17 л). Смесь нагревали до температуры примерно 39°C и перемешивали при температуре примерно 39°C в течение примерно 1,5 ч. Смесь охлаждали до температуры примерно 17°C и перемешивали при температуре 17°C в течение примерно 15 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и фильтровальную лепешку промывали метиленхлоридом (9 л). Продукт сушили на фильтре в течение примерно 2 ч, затем сушили на воздухе в течение примерно 1 дня с получением очищенного 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она (соединение 1, 1458 г, 1726 г теоретич., выход 84,5%), который рекристаллизовывали с получением желаемой кристаллической формы в соответствии с процедурами, описанными ниже.

Стадия 4. Рекристаллизация 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она (соединение 1).

Стеклоанный реактор емкостью 100 л собирали с верхним перемешиванием, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и стеклоанный реактор емкостью 50 л собирали с верхним перемешиванием, конденсатором, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота. Каждый реактор продували азотом. В реактор емкостью 100 л при перемешивании последовательно загружали метанол (18,9 л), соединение 1 (1454 г) и ацетон (18,9 л). Полученную смесь нагревали до температуры примерно 57°C и перемешивали при температуре примерно 57°C в течение примерно 1,25 ч до получения прозрачного раствора. Смесь переносили через встроенный фильтр в чистый реактор емко-

стью 50 л. Реактор емкостью 100 л и фильтр промывали метанолом (2,9 л) и сливали через фильтр в реактор емкостью 50 л. Смесь в реакторе емкостью 50 л нагревали до температуры примерно 52°C и перемешивали при температуре примерно 56°C в течение примерно 7 мин до получения прозрачного раствора. Затем раствор в реакторе концентрировали при пониженном давлении при температуре примерно 58°C до целевого объема, равного 38 л. Отфильтрованный н-гептан (37,7 л) добавляли в реактор порциями, поддерживая при этом внутреннюю температуру ниже 60°C. Перегонку при пониженном давлении продолжали при температуре примерно 59°C до целевого объема в 22 л. Оставшуюся смесь охлаждали до температуры примерно 24°C и перемешивали при температуре примерно 17°C в течение примерно 6,75 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, фильтровальную лепешку промывали фильтрованным н-гептаном (7,3 л) и сушили на фильтре в течение примерно 1 ч, затем сушили в вакууме при температуре 60-65°C с получением 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4] оксазин-3(4Н)-она (соединение 1, 1404 г, 1454 г теоретич., 96,6%), в виде кристаллического порошка от белого до беловатого цвета (форма I).

Соединение 1: Тпл 266,4°C; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 7,67 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,41 (s, 6H) ppm;

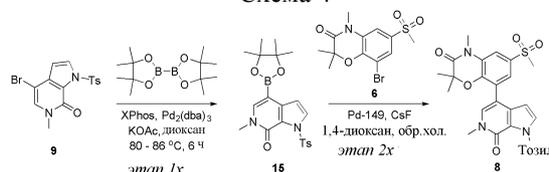
¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 167,66 (s), 154,57 (s), 144,55 (s), 134,74 (s), 130,96 (s), 130,33 (s), 129,68 (s), 127,40 (s), 126,96 (s), 124,39 (s), 123,53 (s), 113,15 (s), 109,35 (s), 103,07 (s), 78,80 (s), 44,22 (s), 36,15 (s), 29,46 (s), 24,26 (s) ppm.

Перекристаллизацию проводили в смеси тетрагидрофурана (ТГФ), ацетона и н-гептана с использованием процедур, подобных описанным выше, и получали форму II кристаллического лекарственного средства соединения 1. Как форма I, так и форма II имеют очень резкие эндотермические пики плавления на ДСК, разница в пиковой температуре плавления для этих двух форм составляет 1°: 266,4°C для формы I и 267,5°C для формы II. Однако форма I и форма II имеют очень разные рентгеновские дифрактограммы, но обе они стабильны в водной суспензии. Исследования показали, что форма I является наиболее стабильной формой в MeOH и ацетоне, а форма II более устойчива в IPA. В смеси метанола, ацетона и н-гептана форма I и форма II могут преобразовываться друг в друга в зависимости от условий, таких как соотношение растворителя, температура и время. Форма I и форма II кристаллического соединения 1 имеют сходную растворимость в органических растворителях и воде.

Форма I также может быть получена добавлением примерно 30 мг соединения 1 к примерно 2 мл насыщенного или мутного раствора соединения 1 в ацетоне с последующим перемешиванием при 25±1°C в течение 3 дней.

Альтернативный синтез соединения 8 проводили в соответствии со схемой 4.

Схема 4



Этап 1х. 6-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6Н)-он (соединение 15).

Трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл снабжали конденсатором и входом для азота, который состоял из Т-образной трубки, соединенной с барботером с минеральным маслом. В колбу загружали 4-бром-6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (соединение 9, 10,0 г, 26,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (13 г, 52 ммоль, 2,0 экв.), дициклогексил (2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (Xphos, 1,2 г, 2,6 ммоль, 0,1 экв.), ацетат калия (5,66 г, 57,7 ммоль, 2,2 экв.) и 1,4-диоксан (110 мл). Указанную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, затем к смеси добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃, 600 мг, 0,656 ммоль, 0,025 экв.) и дегазацию азотом продолжали в течение 1-2 мин. Затем указанную реакционную смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали при температуре 80-86°C в течение 19 ч. Когда ВЭЖХ показала завершение реакции, указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2-метокси-2-метилпропан (МТБЭ, 50 мл) и силикагель (SiO₂, 8 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Указанную смесь фильтровали через слой силикагеля и указанный слой силикагеля промывали МТБЭ. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-колоной (силикагель, градиент 0-80% EtOAc в гексанах) с получением 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6Н)-она (соединение 15, 9,5 г, 11,22 г теоретич., 84,7%) в виде масла от коричневого до красного цвета, которое твердело при выдерживании при комнатной температуре в вакууме. Соединение 15: ЖХМС вычислено для C₂₁H₂₅BN₂O₅S (M+H)⁺, (2M+Na)⁺: m/z 429,3, 879,3; обнаружено: 429,1, 879,3.

Этап 2х. 2,2,4-Триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,1-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он (соединение 8).

Раствор 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфонил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она (соединение 6,

22,4 г, 64,5 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6Н)-она (соединение 15, 29,0 г, 67,7 ммоль, 1,05 экв.) в 1,4-диоксане (350 мл) и воде (80 мл) обрабатывали фторидом цезия (CsF, 33,9 г, 223 ммоль, 3,46 экв.) и 4-(ди-трет-бутилфосфино)-N,N-диметиланилиндихлорпалладием (2:1) (2,0 г, 2,8 ммоль, 0,043 экв.) при температуре окружающей среды. Затем полученную реакционную смесь дегазировали три раза и каждый раз заполняли постоянным потоком газообразного азота. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2-3 ч. После того, как ВЭЖХ показала завершение реакции сочетания, указанную реакционную смесь постепенно охлаждали до температуры 30°C, затем добавляли воду (300 мл) и 2-метокси-2-метилпропан (МТБЭ, 300 мл). Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин до разделения двух слоев. Водный слой экстрагировали метокси-2-метилпропаном (МТБЭ, 100 мл). Объемные экстракты обрабатывали раствором бисульфита натрия (40 г) в воде (200 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением первой партии желаемого продукта, 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-1 (соединение 8, 20,0 г, 36,74 г теоретич., выход 54,4%) в виде порошка от белого до желтого цвета, который использовали непосредственно в последующей реакции без дополнительной очистки.

Отделяли два слоя фильтрата и органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, градиентное элюирование 40-100% EtOAc в гексанах) с получением второй партии желаемого соединения, 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-1 (соединение 8, 13,8 г, 36,74 г теоретич., выход 37,5, всего 33,8 г, выход 91,9), в виде розового масла, которое твердело при комнатной температуре в вакууме, и использовали его непосредственно в последующей реакции без дальнейшей очистки.

Было обнаружено, что партии соединения 8, полученные этим альтернативным способом синтеза, идентичны материалу, полученному исходным синтезом, приведенным на схеме 3. Затем этот материал превращали в соединение 1, следуя тем же процедурам, которые приведены на схеме 3.

Пример 2. Анализ формы I и формы II при помощи рентгеновской порошковой дифракции (XRPD).

Форма I и форма II соединения 1 были охарактеризованы при помощи рентгеновской порошковой дифракции. Рентгеновскую порошковую дифракцию проводили на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D2 PHASER. Общие экспериментальные процедуры для порошковой рентгеновской дифракции были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,054056 Å с K_β фильтром и детектором LYNXEYE™; (2) мощность рентгеновского излучения 30 кВ, 10 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе для образца с нулевым фоном. Общие условия для порошковой рентгеновской дифракции были следующими: начальный угол 5°; стоп-угол 30°; дискретизация 0,015°; скорость сканирования 2 град/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I приведена на фиг. 1 и данные порошковой рентгеновской дифракции приведены в табл. 1.

Таблица 1

Форма I		
2-тета (°)	Высота	И%
7,9	103	0,3
8,7	16238	43,3
9,8	18668	49,8
10,0	367	1,0
10,2	214	0,6
10,5	137	0,4
11,6	9126	24,3
11,9	2024	5,4
12,0	1846	4,9
12,7	37515	100
13,6	1284	3,4
14,0	5077	13,5
14,7	7636	20,4
15,7	13471	35,9
17,5	4552	12,1

043645

17,7	2920	7,8
18,1	1194	3,2
18,3	3113	8,3
19,2	1170	3,1
19,4	657	1,8
20,0	8378	22,3
21,4	20976	55,9
21,9	2044	5,4
22,5	6047	16,1
23,3	17466	46,6
23,7	724	1,9
24,2	171	0,5
25,3	394	1,0
25,4	469	1,3
26,2	2777	7,4
26,5	1191	3,2
27,1	8100	21,6
28,2	1893	5,0
28,8	2412	6,4
29,2	460	1,2
29,3	533	1,4
29,5	373	1,0

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II соединения I приведена на фиг. 4 и данные порошковой рентгеновской дифракции приведены в табл. 2.

Таблица 2

Форма II		
2-тета (°)	Высота	И%
6,7	6755	9,3
9,4	2759	3,8
9,5	5697	7,9
10,5	3305	4,6
13,3	1509	2,1
14,8	15378	21,3
15,1	1751	2,4

15,3	630	0,9
15,7	1367	1,9
16,2	22052	30,5
17,0	72319	100
17,1	46591	64,4
18,2	1945	2,7
18,8	12556	17,4
19,3	36093	49,9
19,7	8478	11,7
20,5	5565	7,7
21,3	2569	3,6
21,4	995	1,4
21,6	740	1,0
22,0	135	0,2
23,1	7421	10,3
23,8	7448	10,3
24,4	3308	4,6
24,7	3946	5,5
25,2	3538	4,9
25,3	4287	5,9
25,7	436	0,6
26,4	3710	5,1
26,8	548	0,8
27,5	9253	12,8
28,3	2614	3,6
28,5	7520	10,4
29,0	2591	3,6
29,8	1322	1,8
30,4	4664	6,4

Пример 3. Исследования формы I и формы II при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

Форма I и форма II соединения 1 были охарактеризованы при помощи ДСК. ДСК проводили при помощи прибора TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, модель Q2000 с автосамплером. Условия прибора ДСК были следующими: 25-300°C при 10°C/мин; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; поток газа азота 50 мл/мин.

Термограмма ДСК формы I приведена на фиг. 2. Термограмма ДСК формы I показала основное эндотермическое событие при температуре начала 264,7°C с пиковой температурой 266,4°C, что, как полагают, соответствует плавлению/разложению соединения.

Термограмма ДСК формы II приведена на фиг. 5. Термограмма ДСК формы II показала основное эндотермическое событие при температуре начала 266,7°C с пиковой температурой 267,5°C, что, как полагают, соответствует плавлению/разложению соединения.

Пример 4. Исследования формы I и формы II при помощи термогравиметрического анализа (ТГА).

Форма I и форма II соединения 1 были охарактеризованы при помощи ТГА. ТГА проводили при помощи термогравиметрического анализатора PerkinElmer, модель Pyris 1. Общие экспериментальные условия для ТГА были следующими: нагрев от 25°C до 350°C при 10°C/мин; скорость потока продувочного газа азота 60 мл/мин; керамический держатель тигля.

Термограмма ТГА формы I приведена на фиг. 3. Наблюдалась потеря массы приблизительно от 0,4% до температуры 150°C, которая, как полагают, была связана с потерей влаги или остаточных растворителей. Наблюдалась значительная потеря массы выше 250°C, которая, как полагают, была связана с разложением соединения.

Термограмма ТГА формы II приведена на фиг. 6. Наблюдалась значительная потеря массы выше 250°C, которая, как полагают, была связана с разложением соединения.

Пример 5. Получение форм Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV и XV и аморфного соединения 1.

Формы Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV и XV и аморфные соединения 1 были получены в соответствии с процедурами, приведенными в табл. 3 ниже. Указанные формы анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции XRPD (см. пример 6), ДСК (см. пример 7) и ТГА (см. пример 8).

Таблица 3

Твердая форма до сушки	Процедура
Форма Ia	К 16 мл гептана добавляли 4 мл насыщенного раствора соединения 1 в ацетоне с последующим перемешиванием с получением твердого вещества.
Форма III	К примерно 2 мл насыщенного или мутного раствора соединения 1 в ацетонитриле добавляли примерно 30 мг соединения 1 с последующим перемешиванием при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней.
Форма IV	К примерно 2 мл насыщенного или мутного раствора соединения 1 в ДХМ добавляли примерно 30 мг соединения 1 с последующим перемешиванием при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней.
Форма V	К примерно 2 мл насыщенного или мутного раствора соединения 1 в 1,4-диоксане добавляли примерно 30 мг соединения 1 с последующим перемешиванием при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней.
Форма Va	К 4,0 мл насыщенного раствора соединения 1 в 1,4-диоксане добавляли 16 мл гексана с последующим перемешиванием с получением твердого вещества.
Форма VI	К примерно 2 мл насыщенного или мутного раствора соединения 1 в метаноле добавляли примерно 30 мг соединения 1 с последующим перемешиванием при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней.
Форма VII	К примерно 2 мл насыщенного или мутного раствора соединения 1 в 2-метоксиэтанолу добавляли примерно 30 мг соединения 1 с последующим перемешиванием при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней.
Форма VIII	Примерно 6 мл насыщенного раствора соединения 1 в ТГФ выпаривали на воздухе без перемешивания при $50 \pm 1^\circ\text{C}$.
Форма IX	К примерно 2 мл насыщенного или мутного раствора соединения 1 в этилацетате добавляли примерно 30 мг соединения 1 с последующим перемешиванием при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней.
Форма X	К примерно 2 мл насыщенного или мутного раствора соединения 1 в 2-метоксиэтанолу добавляли примерно 30 мг соединения 1 с последующим перемешиванием при $50 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 2 дней.
Форма XI	Примерно 3–4 мл насыщенного раствора соединения 1 в хлороформе выпаривали на воздухе без перемешивания при $25 \pm 1^\circ\text{C}$.
Форма XII	Примерно 10 мл насыщенного раствора соединения 1 в 1-пропанолу выпаривали на воздухе без перемешивания при $50 \pm 1^\circ\text{C}$.
Форма XIII	К 4 мл насыщенного раствора соединения 1 в ацетоне добавляли 16 мл гептана с последующим перемешиванием с получением твердого вещества.
Форма XIV	К 4 мл насыщенного раствора соединения 1 в ацетоне добавляли 16 мл гексана с последующим перемешиванием с получением твердого вещества.
Форма XV	Образец формы III сушили в вакууме при $45\text{--}50^\circ\text{C}$ в течение 28 часов.
Аморфный	Примерно 3,5 мл насыщенного раствора соединения 1 в 1,4-диоксане выпаривали на воздухе без перемешивания при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ с получением твердого вещества.

Пример 6. Порошковая рентгеновская дифракция форм Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV и XV и аморфной формы.

Исследования с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили на различных формах из примера 5. Порошковую рентгеновскую дифракцию проводили при помощи рентгеновского порошкового дифрактометра Rigaku MiniFlex (XRPD). Общие экспериментальные процедуры для порошковой рентгеновской дифракции были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при $1,054056 \text{ \AA}$ с K_β фильтром; (2) мощность рентгеновского излучения 30 кВ, 15 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе для образца с нулевым фоном. Общие условия для порошковой рентгеновской дифракции были следующими: начальный угол 3° ; стоп-угол 45° ; дискретизация $0,02^\circ$; скорость сканирования 2 град/мин .

На фиг. 7-21 представлены порошковые рентгеновской дифрактограммы форм Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV и XV, соответственно. В табл. 4-18 представлены данные по пикам для форм Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV и XV, соответственно. Аморфное твердое вещество из примера б анализировали при помощи порошковой рентгеновской дифракции и определили как аморфное.

Таблица 4

Форма Ia

2-тета (°)	Высота	И%
7,8	55	9,9
8,8	325	58,5
10,0	361	64,9
11,7	140	25,2
12,8	556	100
13,5	513	92,3
14,1	99	17,8
15,8	89	16,0
16,8	65	11,7
17,7	116	20,9
20,0	329	59,2
20,9	98	17,6
21,5	271	48,7
22,3	417	75,0
22,6	556	100
23,3	227	40,8
27,2	187	33,6
28,3	36	6,5
28,9	93	16,7
31,8	52	9,4
35,6	58	10,4

Таблица 5

Форма III

2-тета (°)	Высота	И%
7,8	201	26,0
12,4	403	52,2
13,1	181	23,4
15,2	297	38,5
15,5	435	56,3
16,9	688	89,1
17,5	772	100
19,1	53	6,9
20,3	551	71,4
21,0	67	8,7
21,9	70	9,1
22,8	170	22,0
23,5	64	8,3
24,1	143	18,5
24,5	218	28,2
25,0	167	21,6
26,9	327	42,4
28,7	74	9,6
29,4	121	15,7
30,5	94	12,2
31,1	53	6,9
31,9	45	5,8
32,6	43	5,6
33,4	70	9,1
37,3	77	10,0
42,8	85	11,0
43,2	45	5,8

Таблица 6

Форма IV

2-тета (°)	Высота	Н%
7,0	80	9,4
9,4	97	11,4
10,0	71	8,4
11,2	167	19,6
16,3	246	28,9
17,5	125	14,7
18,7	196	23,1
20,7	107	12,6
22,1	850	100
23,8	85	10,0
25,6	92	10,8
26,2	133	15,6
26,8	232	27,3
29,0	75	8,8
30,0	78	9,2
35,5	75	8,8
41,9	51	6,0

Таблица 7

Форма V

2-тета (°)	Высота	Н%
8,2	452	31,9
8,5	510	36,0
14,1	225	15,9
16,3	764	54,0
17,1	1416	100
17,8	127	9,0
18,9	293	20,7
19,8	895	63,2
21,4	114	8,1
21,8	337	23,8
22,7	218	15,4
23,8	70	4,9
24,6	127	9,0
25,8	369	26,1
27,0	41	2,9
27,6	327	23,1
28,5	49	3,5
29,4	131	9,3
29,9	290	20,5
32,6	257	18,1
33,1	71	5,0
33,6	38	2,7
34,6	60	4,2
37,8	35	2,5
38,2	56	4,0
38,6	61	4,3
39,9	57	4,0
40,9	39	2,8
41,7	66	4,7
43,2	78	5,5
43,6	73	5,2
44,2	44	3,1

Таблица 8

Форма Va

2-тета (°)	Высота	Н%
8,7	328	38,2
9,8	55	6,4
12,8	63	7,3
14,1	51	5,9
16,5	307	35,7
17,3	859	100
19,1	61	7,1
19,9	222	25,8
20,4	123	14,3
21,6	115	13,4
23,4	48	5,6
24,8	37	4,3
25,9	122	14,2
27,6	93	10,8
29,9	65	7,6
32,7	68	7,9
43,8	38	4,4

Таблица 9

Форма VI

2-тета (°)	Высота	Н%
4,0	156	9,3
8,5	828	49,4
9,6	485	29,0
11,4	379	22,6
12,1	1553	92,7
13,5	548	32,7
14,5	460	27,5
15,2	696	41,6
17,1	643	38,4
17,7	804	48,0
18,1	242	14,4
19,2	587	35,0
20,7	1675	100
21,8	467	27,9
22,6	1467	87,6
23,2	684	40,8
23,9	178	10,6
25,1	322	19,2
26,1	878	52,4
28,1	163	9,7
29,3	181	10,8
30,7	450	26,9
32,1	79	4,7
33,3	190	11,3
35,7	140	8,4
36,5	81	4,8
38,1	147	8,8
41,4	148	8,8
42,6	122	7,3

Таблица 10

Форма VII

2-тега (°)	Высота	Н%
9,9	678	12,5
12,2	1889	34,8
14,8	1009	18,6
15,7	666	12,3
16,6	298	5,5
17,0	2239	41,3
17,5	1807	33,3
17,9	236	4,4
18,2	84	1,5
18,8	5422	100
19,2	538	9,9
19,5	377	7,0
20,2	1103	20,3
20,8	1072	19,8
21,9	1920	35,4
22,5	207	3,8
22,9	752	13,9
23,3	503	9,3
23,7	254	4,7
24,3	131	2,4
24,6	1330	24,5
25,6	2990	55,1
26,6	632	11,7
27,9	612	11,3
28,4	491	9,1
28,8	54	1,0
29,3	111	2,0
30,0	342	6,3
30,9	130	2,4
31,5	240	4,4
32,0	385	7,1
32,4	373	6,9
32,9	198	3,7
33,3	222	4,1
33,8	478	8,8
34,5	480	8,9
35,7	236	4,4
37,0	217	4,0
37,7	91	1,7
38,2	287	5,3
39,0	109	2,0
39,6	124	2,3
40,6	333	6,1
42,4	343	6,3
43,0	144	2,7
44,2	544	10,0

Таблица 11

Форма VIII

2-тета (°)	Высота	Н%
4,3	148	16,6
8,1	892	100
8,5	686	76,9
13,9	43	4,8
16,2	713	79,9
16,6	143	16,0
17,0	891	99,9
17,5	97	10,9
18,0	158	17,7
18,9	111	12,4
19,6	664	74,4
20,1	226	25,3
20,5	80	9,0
21,5	89	10,0
21,8	249	27,9
22,8	47	5,3
23,7	82	9,2
24,4	117	13,1
25,6	194	21,7
26,3	41	4,6
27,4	101	11,3
29,3	84	9,4
29,7	92	10,3
30,3	36	4,0
32,4	138	15,5
32,7	71	8,0
33,4	27	3,0
33,8	29	3,3
34,1	37	4,1
36,2	45	5,0
37,5	30	3,4
38,3	33	3,7
40,7	30	3,4
41,0	30	3,4
42,5	31	3,5
43,3	48	5,4

Таблица 12

Форма IX

2-тета (°)	Высота	Н%
8,6	182	20,8
9,1	194	22,1
11,4	301	34,4
13,4	192	21,9
15,2	212	24,2
16,1	38	4,3
17,1	74	8,4
18,2	827	94,4
19,1	89	10,2
20,6	57	6,5
22,1	681	77,7
22,8	378	43,2
23,9	876	100
24,3	329	37,6
25,0	89	10,2
26,9	156	17,8

043645

27,3	54	6,2
28,2	43	4,9
28,9	60	6,8
29,5	75	8,6
30,8	117	13,4
31,3	44	5,0
32,0	85	9,7
35,3	114	13,0
35,9	31	3,5
36,6	63	7,2
40,0	59	6,7
40,7	44	5,0

Таблица 13

Форма X

2-тета (°)	Высота	Н _в
4,6	133	0,7
9,8	70	0,4
12,2	144	0,7
12,4	235	1,2
14,9	441	2,2
15,3	611	3,1
15,8	554	2,8
17,0	19729	100
17,7	1273	6,5
18,3	1632	8,3
18,9	299	1,5
19,7	2260	11,5
20,3	488	2,5
20,7	352	1,8
20,9	612	3,1
21,5	104	0,5
22,1	126	0,6
22,5	111	0,6
22,9	270	1,4
23,5	602	3,1

043645

24,6	141	0,7
24,8	412	2,1
25,4	1339	6,8
26,1	198	1,0
26,8	195	1,0
27,5	160	0,8
27,9	210	1,1
29,0	133	0,7
30,0	67	0,3
30,4	217	1,1
30,7	194	1,0
31,0	127	0,6
31,7	83	0,4
32,3	3996	20,3
34,0	4210	21,3
34,8	279	1,4
37,0	1123	5,7
37,5	270	1,4
37,8	76	0,4
38,4	336	1,7
39,4	684	3,5
39,8	275	1,4
40,6	279	1,4
40,9	1191	6,0
41,7	2101	10,6
42,5	173	0,9
43,2	71	0,4
43,9	258	1,3
44,3	475	2,4
44,6	134	0,7

Таблица 14

Форма XI

2-тета (°)	Высота	Н%
7,7	95	18,0
8,8	193	36,5
9,6	86	16,3
10,8	80	15,1
12,8	265	50,1
14,7	73	13,8
15,8	127	24,0
18,0	376	71,1
20,6	288	54,4
21,5	442	83,6
22,6	268	50,7
23,3	529	100
26,4	181	34,2
27,3	168	31,8
31,6	105	19,8

Таблица 15

Форма XII

2-тега (°)	Высота	H%
3,9	215	11,7
5,6	1112	60,3
8,5	52	2,8
11,2	93	5,0
11,7	448	24,3
12,5	45	2,4
13,8	553	30,0
14,5	591	32,0
16,3	58	3,1
16,9	299	16,2
17,7	304	16,5
18,7	966	52,4
19,9	52	2,8
21,4	87	4,7
21,8	99	5,4
23,5	202	10,9
24,6	476	25,8
25,7	79	4,3
27,0	37	2,0
27,7	55	3,0
29,3	70	3,8
30,1	68	3,7
31,6	41	2,2
34,3	294	15,9
39,8	68	3,7
42,9	38	2,1
44,2	1845	100
44,6	1468	79,6

Таблица 16

Форма XIII

2-тега (°)	Высота	H%
5,7	87	15,9
8,6	103	18,9
9,8	71	13,0
11,8	359	65,8
12,6	163	29,9
13,4	142	26,0
14,1	506	92,7
14,8	546	100
16,6	182	33,3
17,9	54	9,9
19,1	489	89,6
19,4	169	31,0
19,9	67	12,3
20,9	82	15,0
21,4	147	26,9
22,4	362	66,3
23,2	81	14,8
24,0	128	23,4
24,9	386	70,7
26,3	245	44,9
28,4	44	8,1
28,8	78	14,3
29,8	47	8,6

043645

30,8	216	39,6
33,2	36	6,6
34,9	36	6,6

Таблица 17

Форма XIV

2-тета (°)	Высота	Н%
4,0	1030	100
5,7	80	7,8
8,0	76	7,4
8,7	33	3,2
9,8	38	3,7
11,2	932	90,5
11,9	335	32,5
12,7	38	3,7
13,4	37	3,6
14,1	350	34
14,8	277	26,9
15,9	623	60,5
16,6	166	16,1
17,0	107	10,4
17,9	56	5,4
19,1	308	29,9
19,5	147	14,3
19,8	147	14,3
21,0	194	18,8
21,4	70	6,8
21,9	38	3,7
22,4	173	16,8
23,3	61	5,9
24,0	111	10,8
24,4	115	11,2
24,9	349	33,9
26,3	129	12,5
27,2	35	3,4
28,1	109	10,6
28,5	64	6,2
28,9	94	9,1
29,9	65	6,3
30,9	100	9,7
32,1	38	3,7
33,2	59	5,7
35,6	34	3,3
43,5	31	3,0

Таблица 18

Форма XV

2-тета (°)	Высота	Н%
7,4	192	6,3
7,9	113	3,7
9,6	203	6,6
12,4	283	9,2
13,4	923	30,2
15,5	3060	100
16,9	230	7,5
17,7	1713	56,0
19,0	628	20,5
19,5	881	28,8
20,6	1070	35,0
21,9	554	18,1
22,5	2295	75,0
23,8	401	13,1
24,3	444	14,5
24,7	382	12,5
25,4	707	23,1
26,2	79	2,6
26,8	1049	34,3
28,1	655	21,4
29,0	578	18,9
30,0	144	4,7
30,5	331	10,8
31,1	328	10,7
31,5	483	15,8
32,3	66	2,2
33,8	217	7,1
34,1	159	5,2
35,4	172	5,6
36,0	205	6,7
37,0	66	2,2
38,1	188	6,1
39,8	145	4,7
40,7	143	4,7
42,3	268	8,8
42,7	183	6,0
43,4	81	2,6
43,8	90	2,9

Пример 7. Исследования полиморфных форм при помощи ДСК и ТГА.

Формы Va, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV и XV исследовали при помощи ДСК. ДСК проводили при помощи прибора TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, модель Q200 с автосамплером. Условия прибора ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; поток газа азота 50 мл/мин.

Формы Va, VII, VIII, X, XIII и XV исследовали при помощи ТГА. ТГА проводили при помощи термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие экспериментальные условия для ТГА были следующими: нагрев от 20°C до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин с последующим балансом потока продувки; поток продувки образца со скоростью 60 мл/мин; платиновая кювета для образца.

В табл. 19 ниже приведены данные по ДСК и ТГА.

Таблица 19

Форма	ДСК	ТГА
Va	небольшое событие с начальной температурой 130°C и максимальной температурой 133 °С;	эндотермическое событие с начальной температурой 130°C и максимальной температурой 133 °С;
	крупное событие с начальной температурой 266°C и максимальной температурой 267 °С	эндотермическое событие с начальной температурой 266°C и максимальной температурой 267 °С
VII	крупное событие с начальной температурой 126 °С;	эндотермическое событие с начальной температурой 126 °С;
	небольшое событие с начальной температурой 255°C и максимальной температурой 256 °С;	эндотермическое событие с начальной температурой 255°C и максимальной температурой 256 °С;
	экзотермическое событие с максимальной температурой 260 °С;	экзотермическое событие с максимальной температурой 260 °С;
	небольшое событие с начальной температурой 266°C и максимальной температурой 267 °С	эндотермическое событие с начальной температурой 266°C и максимальной температурой 267 °С
VIII	небольшое событие с начальной температурой 128°C и максимальной температурой 145°C;	эндотермическое событие с начальной температурой 128°C и максимальной температурой 145°C;
	крупное событие с начальной температурой 262°C и максимальной температурой	эндотермическое событие с начальной температурой 262°C и максимальной температурой

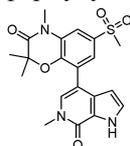
			265 °C	
X	небольшое событие	эндотермическое с начальной температурой 117°C и максимальной температурой 121°C;	потеря веса примерно 8% до 120 °C; и значительная потеря веса выше 300 °C	
	крупное событие	эндотермическое с начальной температурой 266°C и максимальной температурой 267 °C		
XII	небольшое событие	эндотермическое с начальной температурой 261°C и максимальной температурой 264 °C		NA
XIII	небольшое событие	эндотермическое с начальной температурой 266°C и максимальной температурой 267 °C	потеря веса примерно 2% до 140 °C; и значительная потеря веса выше 300 °C	
XIV	небольшое событие	эндотермическое с начальной температурой 266°C и максимальной температурой 267 °C		NA
XV	небольшое событие	эндотермическое с начальной температурой 57°C и максимальной температурой 85 °C;	потеря веса примерно 0,4% до 150 °C; и значительная потеря веса выше 300 °C	
	небольшое событие	эндотермическое с начальной температурой 164°C и максимальной температурой 172 °C;		
	экзотермическое событие	с начальной температурой 183°C и максимальной температурой 192 °C;		
	крупное событие	эндотермическое с начальной температурой 267°C и максимальной температурой 268 °C		

NA: нет данных

Из приведенного выше описания специалистам в данной области техники будут очевидны различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к описанным. Такие модификации также попадают в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и литературу, процитированные в описании, специально включены в настоящее описание в качестве ссылки во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма соединения, имеющего формулу



Соединение 1

при этом указанная твердая форма является кристаллической; где твердая форма представляет собой безводную форму и представляет собой форму I, имеющую три или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета ($\pm 0,2^\circ$), выбранными из 8,7, 9,8, 11,6, 12,7, 14,7, 15,7, 20,0, 21,4, 23,3 и 27,1°.

2. Твердая форма по п.1, где твердая форма представляет собой форму I, имеющую такую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как представлено на фиг. 1.

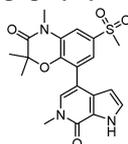
3. Твердая форма по п.2, имеющая термограмму ДСК, характеризующуюся эндотермическим пиком при температуре 266°C ($\pm 3^\circ$).

4. Твердая форма по п.2, имеющая такую термограмму ДСК, как представлено на фиг. 2.

5. Твердая форма по п.2, имеющая такую термограмму ТГА, как представлено на фиг. 3.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп.1-5 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

7. Твердая форма соединения, имеющего формулу



Соединение 1

при этом указанная твердая форма является кристаллической; где твердая форма представляет собой безводную форму и представляет собой форму II, имеющую три или более характеристических пика на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета ($\pm 0,2^\circ$), выбранными из 6,7, 9,5, 10,5, 14,8, 16,2, 17,0, 18,8 и 19,3°.

8. Твердая форма по п.7, имеющая такую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как представлено на фиг. 4.

9. Твердая форма по п.8, имеющая термограмму ДСК, характеризующуюся эндотермическим пиком при температуре 268°C ($\pm 3^\circ$).

10. Твердая форма по п.8, имеющая такую термограмму ДСК, как представлено на фиг. 5.

11. Твердая форма по п.8, имеющая такую термограмму ТГА, как представлено на фиг. 6.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп.7-10 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

13. Способ ингибирования белка ВЕТ, включающий приведение твердой формы по любому из пп.1-5 и 7-11 или фармацевтической композиции по п.6 или 12 в контакт с указанным белком ВЕТ.

14. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с белком ВЕТ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-5 и 7-11 или фармацевтической композиции по п.6 или 12.

15. Способ лечения пролиферативного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-5 и 7-11 или фармацевтической композиции по п.6 или 12.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное пролиферативное расстройство представляет собой рак.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак кроветворной системы.

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой аденокарциному, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, рак молочной железы, рак мозга, карциному, миелоидную саркому, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак желудочно-кишечного тракта, мультиформную глиобластому, глиому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак кишечника, рак почки, рак гортани, лейкоз, рак легких, лимфому, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, множественную миелому, ОМЛ (острый миелоидный лейкоз), ДВККЛ (диффузную В-крупноклеточную лимфому), рак глаза, опухоль зрительного нерва, рак полости рта, рак яичников, опухоль гипофиза, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, фарингеальный рак, почечно-клеточную карциному, рак прямой кишки, саркому, рак кожи, опухоль спинного мозга, рак тонкой кишки, рак желудка, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак щитовидной железы, рак горла, уrogenитальный рак, уротелиальную карциному, рак матки, рак влагалища или опухоль Вильмса.

19. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой множественную миелому, ОМЛ или ДВККЛ.

20. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное пролиферативное расстройство представляет собой нераковое пролиферативное расстройство.

21. Способ лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-5 и 7-11 или фармацевтической композиции по п.6 или 12.

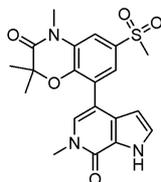
22. Способ по п.21, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное или воспалительное заболевание выбрано из аллергии, аллергического ринита, артрита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, дегенеративного заболевания суставов, дерматита, отторжения органов, экземы, гепатита, воспа-

лительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, миастении гравис, псориаза, сепсиса, септического синдрома, септического шока, системной красной волчанки, отторжения тканевого трансплантата и диабета типа I.

23. Способ лечения вирусной инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-5 и 7-11 или фармацевтической композиции по п.6 или 12.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция представляет собой инфекцию аденовирусом, вирусом Эпштейн-Барра, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, вирусом герпеса, вирусом иммунодефицита человека, вирусом папилломы человека или вирусом оспы.

25. Способ получения формы I соединения 1



Соединение 1

включающий осаждение формы I из раствора, содержащего соединение 1 и растворитель, содержащий метанол, ацетон, н-гептан;

отличающийся тем, что указанное осаждение осуществляют путем: (1) снижения температуры раствора соединения 1, (2) концентрирования раствора соединения 1, (3) добавления антирастворителя к раствору соединения 1 или (4) любой их комбинации; и

где форма I соединения 1 характеризуется наличием трех или более характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета ($\pm 0,2^\circ$), выбранными из 8,7, 9,8, 11,6, 12,7, 14,7, 15,7, 20,0, 21,4, 23,3 и $27,1^\circ$.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что указанное получение формы I включает:

(ia) нагревание указанного раствора соединения 1 до температуры от 50 до 60°C ($\pm 3^\circ$);

(iia) уменьшение объема указанного раствора соединения 1 при температуре от 50 до 60°C ($\pm 3^\circ$) с получением раствора соединения 1 уменьшенного объема;

(iiaa) добавление антирастворителя к указанному раствору соединения 1 уменьшенного объема при поддержании температуры от 55 до 65°C ($\pm 3^\circ$) с получением теплого раствора соединения 1; и

(iva) охлаждение указанного теплого раствора соединения 1 до температуры от 15 до 30°C ($\pm 3^\circ$) с осаждением формы I.

27. Способ по любому из пп.25 и 26, отличающийся тем, что указанное получение формы I включает:

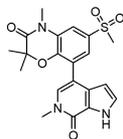
(ib) нагревание указанного раствора соединения 1, содержащего метанол и ацетон в качестве растворителя, до температуры от 50 до 60°C ($\pm 3^\circ$);

(iib) уменьшение объема указанного раствора соединения 1 при температуре от 50 до 60°C ($\pm 3^\circ$) с получением раствора соединения 1 уменьшенного объема;

(iiib) добавление н-гептана к указанному раствору соединения 1 уменьшенного объема при поддержании температуры от 55 до 65°C ($\pm 3^\circ$) с получением теплого раствора соединения 1; и

(ivb) охлаждение указанного теплого раствора соединения 1 до температуры от 15 до 30°C ($\pm 3^\circ$) с осаждением формы I.

28. Способ получения формы II соединения 1



Соединение 1

включающий осаждение формы II из раствора, содержащего соединение I и растворитель; где указанный растворитель содержит тетрагидрофуран (ТГФ), ацетон и н-гептан; отличающийся тем, что указанное осаждение осуществляют путем: (1) снижения температуры раствора соединения 1, (2) концентрирования раствора соединения 1, (3) добавления антирастворителя к раствору соединения 1 или (4) любой их комбинации; и где форма II соединения 1 характеризуется наличием трех или более характеристических пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выраженных значениями 2-тета ($\pm 0,2^\circ$), выбранными из 6,7, 9,5, 10,5, 14,8, 16,2, 17,0, 18,8 и $19,3^\circ$.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное получение формы II включает:

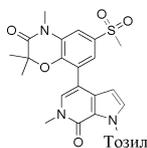
(ic) нагревание указанного раствора соединения 1 до температуры от 50 до 60°C ($\pm 3^\circ$);

(iic) уменьшение объема указанного раствора соединения 1 при температуре от 50 до 60°C ($\pm 3^\circ$) с получением раствора соединения 1 уменьшенного объема;

(iii) добавление антирастворителя к указанному раствору соединения 1 уменьшенного объема при поддержании температуры от 55 до 65°C ($\pm 3^\circ$) с получением теплого раствора соединения 1; и

(iv) охлаждение указанного теплого раствора соединения 1 до температуры от 15 до 30°C ($\pm 3^\circ$) с осаждением формы II.

30. Способ по любому из пп.25-29, дополнительно включающий получение соединения 1 или его соли способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 8



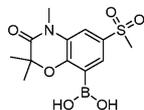
Соединение 8

с В1, где В1 представляет собой основание.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что В1 представляет собой основание гидроксид щелочного металла.

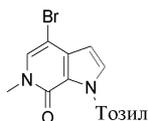
32. Способ по любому из пп.30 и 31, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения 8 с В1 осуществляют в первом растворителе.

33. Способ по любому из пп.30-32, дополнительно включающий получение соединения 8 способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 7



Соединение 7

с соединением 9



Соединение 9

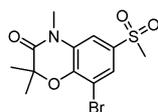
в присутствии Р2 и В2, где Р2 представляет собой катализатор на основе переходного металла, а В2 представляет собой основание.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что Р2 представляет собой палладиевый катализатор.

35. Способ по п.33, отличающийся тем, что В2 представляет собой основание бикарбонат щелочного металла.

36. Способ по п.33, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения 7 с соединением 9 осуществляют во втором растворителе.

37. Способ по п.33, дополнительно включающий получение соединения 7 способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 6



Соединение 6

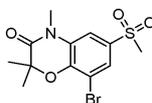
с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии Р3 и В3, где Р3 представляет собой катализатор на основе переходного металла и В3 представляет собой основание.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что В3 представляет собой основание ацетат щелочного металла.

39. Способ по п.37, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения 6 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) осуществляют в третьем растворителе.

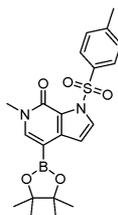
40. Способ по п.37, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения 6 с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) осуществляют при температуре от 70 до 90°C ($\pm 3^\circ$).

41. Способ по любому из пп.30-32, дополнительно включающий получение соединения 8 способом, включающим приведение во взаимодействие соединения 6



Соединение 6

с соединением 15

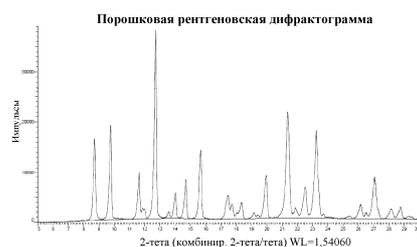


Соединение 15

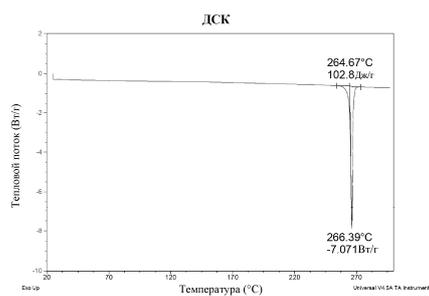
в присутствии P4 и B4, где P4 представляет собой катализатор на основе переходного металла, а B4 представляет собой основание.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что P4 представляет собой палладиевый катализатор.

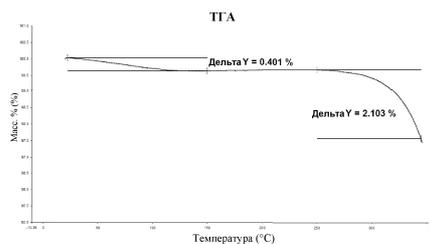
43. Способ по любому из пп.41 и 42, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения 6 с соединением 15 осуществляют в четвертом растворителе.



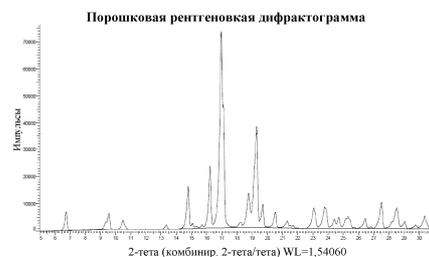
Фиг. 1



Фиг. 2

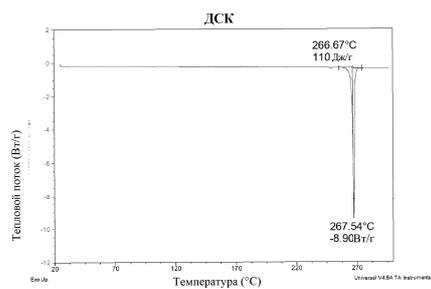


Фиг. 3

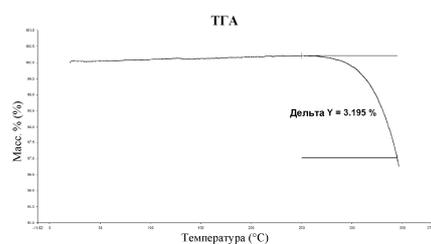


Фиг. 4

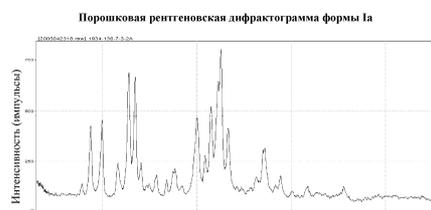
043645



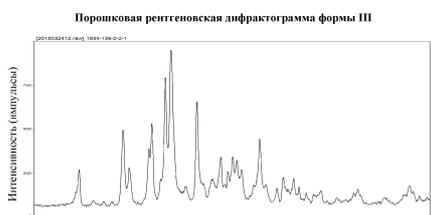
Фиг. 5



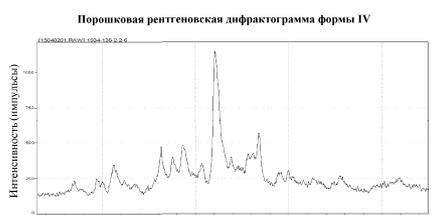
Фиг. 6



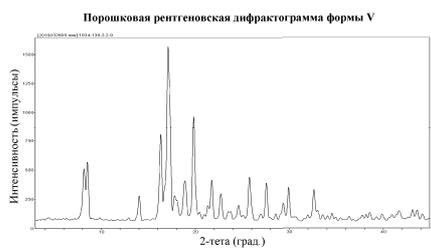
Фиг. 7



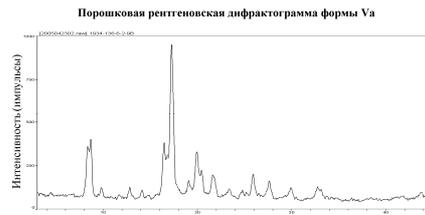
Фиг. 8



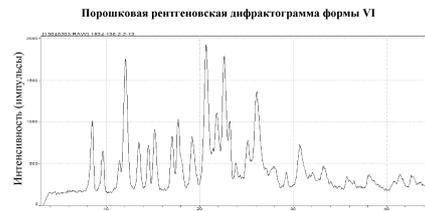
Фиг. 9



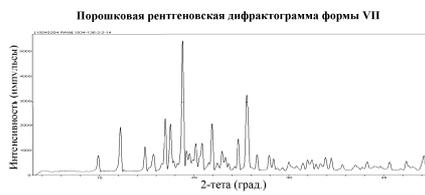
Фиг. 10



Фиг. 11



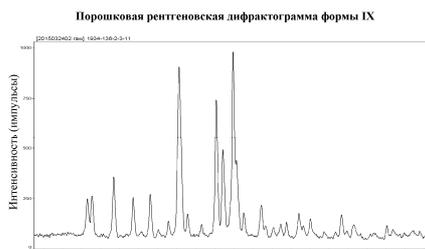
Фиг. 12



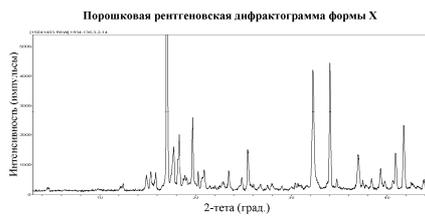
Фиг. 13



Фиг. 14

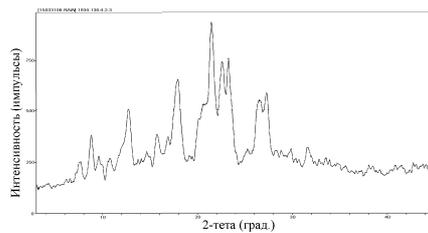


Фиг. 15



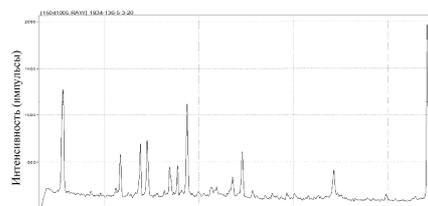
Фиг. 16

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы XI



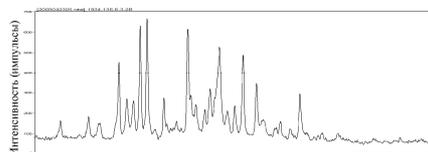
Фиг. 17

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы XII



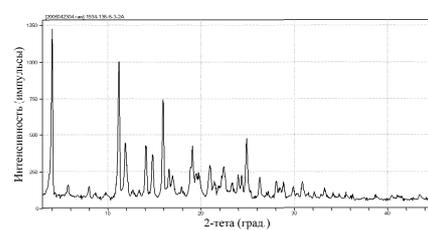
Фиг. 18

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы XIII



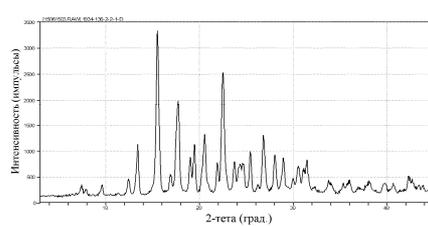
Фиг. 19

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы XIV



Фиг. 20

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы XV



Фиг. 21

