

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043661**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.08</p> <p>(21) Номер заявки
201890663</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2016.09.09</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 215/60 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **СОЛИ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ Pim**

- | | |
|--|---|
| <p>(31) 62/216,045; 62/244,933</p> <p>(32) 2015.09.09; 2015.10.22</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2018.10.31</p> <p>(86) PCT/US2016/050925</p> <p>(87) WO 2017/044730 2017.03.16</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Цзя Чжунцзян, Цао Ганьфэн, Лин Циянь, Пань Юнчунь, Цяо Лэй, Шариф Вакар, Ши Чуншэн Эрик, Ксиа Майкл, Чжэн Чаншэн, Чжоу Цзячэн, Ли Цюнь (US)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) US-A1-2014200227
US-A1-2014200216
COPERET C.: "A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 63, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 1740-1741, XP002151456, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J09723467, page 1740, column 1; figure (1), Entry 1; page 1741; table 2
KIYOAKI KATANO ET AL.: "Synthesis and biological activity of (cyclopentenopyridinium) thiomethylcephalosporins", THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol. 43, no. 9, 1 September 1990 (1990-09-01), pages 1150-1159, XP55309674, GB, ISSN: 0021-8820, DOI:10.7164/antibiotics.43.1150, page 1153; example 7f
CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, Chapter 2.1; page 165 - page 166, Chapter 3; page 177 ff</p> |
|--|---|
- (57) Изобретение относится к солевым формам ингибитора киназ Pim N- $\{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3\text{-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил}]-7\text{-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}\}$ -6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида, включая способы их получения и полупродукты в их получении, при этом соединение пригодно в лечении связанных с киназой Pim заболеваний, таких как рак.

B1**043661****043661 B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к солевым формам ингибитора киназ Pim N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид, включая способы их получения и полупродукты в их получении, при этом соединение полезно в лечении связанных с киназами Pim заболеваний, таких как рак.

Уровень техники

Повышенная экспрессия киназ Pim определяется в широком ряду гематологических и солидных типов рака. Повышенная экспрессия различных членов семейства была замечена в множественной миеломе, ОМЛ, раке поджелудочной железы и гепатоцеллюлярном раке. Claudio et al., Blood 2002, 100, 2175-86; Amson et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 8857-61; Mizuki et al., Blood, 2003, 101, 3164-73; Li et al., Canc. Res., 2006, 66, 6741-7; Fujii et al., Int. J. Canc., 2005, 114, 209-18. Повышенная экспрессия Pim1 связана с неблагоприятным прогнозом в лимфоме из клеток мантии, раках пищевода, головы и шеи. Hsi et al., Leuk. Lymph., 2008, 49, 2081-90; Liu et al., J. Surg. Oncol., 2010, 102, 683-88; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-36. Повышенная экспрессия Pim2 связана с агрессивным течением болезни в подгруппе пациентов с ДВККЛ. Gomez-Abad et al., Blood, 2011, 118, 5517-27. Повышенная экспрессия часто наблюдается, если чрезмерно экспрессируется Мус и киназы Pim могут передавать устойчивость к традиционным химиотерапевтическим средствам и радиации. Chen et al., Blood, 2009, 114, 4150-57; Isaac et al., Drug Resis. Updates, 2011, 14, 203-11; Hsu et al., рак Lett., 2012, 319, 214; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-36. В связи с этим эти данные указывают на то, что ингибирование киназ Pim будет полезно для обеспечения терапевтического эффекта у пациентов, больных раком.

Ингибиторы киназ Pim были описаны, например, в патентах США с номером публикаций 2014/0200216, 2014/0200227 и 2015/0057265. В частности, ингибирующее Pim соединение N-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид (включая оба диастереомера 7R и 7S) описано в патенте США с номером публикации 2014/0200227. Соответственно, требуются новые формы молекул, ингибирующих Pim, с целью способствовать получению фармацевтически полезных составов и лекарственных форм с подходящими свойствами, связанными, например, с облегчением производства безопасных, эффективных высококачественных лекарственных препаратов. Данное изобретение, описанное в данном документе, направлено на достижение этой цели.

Сущность изобретения

Данное изобретение направлено на соли N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Данное изобретение дополнительно направлено на соль фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Данное изобретение дополнительно направлено на кристаллические формы соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Данное изобретение дополнительно направлено на соль с двумя молекулами соляной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Данное изобретение дополнительно направлено на соль с одной молекулой соляной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Данное изобретение дополнительно направлено на соль малеиновой кислоты, соль адипиновой кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль (R)-(-)-миндальной кислоты, соль салициловой кислоты, соль бензойной кислоты, соль пироглутаминовой кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль серной кислоты, соль L-винной кислоты и соль D-винной кислоты N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Данное изобретение дополнительно направлено на кристаллические формы солей, описанных в данном документе.

Данное изобретение дополнительно направлено на фармацевтические композиции, содержащие соль или кристаллическую форму, описанную в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение дополнительно направлено на терапевтические способы применения солей и кристаллических форм, описанных в данном документе.

Данное изобретение дополнительно направлено на способы получения соли ей и кристаллических форм, описанных в данном документе.

Данное изобретение дополнительно направлено на полупродукты, пригодные в получении солей и кристаллических форм, описанных в данном документе.

На фиг. 42 представлена дифрактограмма ПРД твердой формы соли (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1.

На фиг. 43 представлена дифрактограмма ПРД твердой формы соли фумаровой кислоты соединения 1.

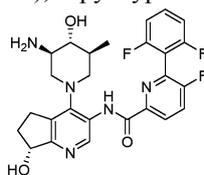
На фиг. 44 представлена дифрактограмма ПРД твердой формы соли серной кислоты соединения 1.

На фиг. 45 представлена дифрактограмма ПРД твердой формы соли L-винной кислоты соединения 1.

На фиг. 46 представлена дифрактограмма ПРД твердой формы соли D-винной кислоты соединения 1.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение направлено на, среди прочего, соли N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиримидин-2-карбоксамид (соединения 1), структура которого представлена ниже.



Соединение 1

Соединение 1 и его соли являются ингибиторами киназ Pim, пригодными в лечении заболеваний, в которых, например, одна или более киназ Pim (например, Pim1, Pim2 и/или Pim3) подвержена повышающей регуляции. В некоторых вариантах осуществления соль соединения 1, предусмотренная в данном документе, находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к твердой форме, содержащей соль, предусмотренную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль фосфорной кислоты соединения 1, такое как солевая форма с одной молекулой фосфорной кислоты. Солевая форма соединения 1 с одной молекулой фосфорной кислоты называется в данном документе как "соль фосфорной кислоты соединения 1", "Соединение 1 фосфорной кислоты" или "фосфат соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиримидинамида фосфат.

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль соляной кислоты соединения 1, такую как солевая форма с двумя молекулами соляной кислоты. Солевая форма соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты называется в данном документе как "соль соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты", "соединение 1 с двумя молекулами соляной кислоты" или "дигидрохлорид соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиримидинамида дигидрохлорид.

В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения 1 представляет собой соль с одной молекулой соляной кислоты соединения 1. Солевая форма соединения 1 с одной молекулой соляной кислоты называется в данном документе как "соль соединения 1 с одной молекулой соляной кислоты", "соединение 1 с одной молекулой соляной кислоты", или "моногидрохлорид соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиримидинамида моногидрохлорид.

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль малеиновой (цис-бутендиовой) кислоты соединения 1. Солевая форма малеиновой кислоты соединения 1 называется в данном документе как "соль малеиновой кислоты соединения 1", "соединение 1 с малеиновой кислотой" или "малеат соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиримидинамида малеат.

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль адипиновой кислоты соединения 1. Солевая форма адипиновой кислоты соединения 1 называется в данном документе как "соль адипиновой кислоты соединения 1", "соединение 1 с адипиновой кислотой" или "адипинат соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиримидинамида адипинат.

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль бромистоводородной кислоты соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты соединения 1 представляет собой солевую форму с двумя молекулами бромистоводо-

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1 представляет собой соль с одной молекулой (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1 представляет собой соль с двумя молекулами (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты. Солевая форма (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1 называется в данном документе как "соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1", "соединение 1 с (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислотой" или "камзилат соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамида камзилат.

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль фумаровой (транс-бутендионой) кислоты соединения 1. Солевая форма фумаровой кислоты соединения 1 называется в данном документе как "соль фумаровой кислоты соединения 1", "соединение 1 с фумаровой кислотой" или "фумарат соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамида фумарат.

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль серной кислоты соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соль серной кислоты соединения 1 представляет собой солевую форму с одной молекулой серной кислоты. Солевая форма серной кислоты соединения 1 называется в данном документе как "соль серной кислоты соединения 1", "соединение 1 с серной кислотой" или "сульфат соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамида сульфат.

В некоторых вариантах осуществления соль по данному изобретению представляет собой соль винной кислоты соединения 1, такую как солевая форма L-винной кислоты. Солевая форма L-винной кислоты соединения 1 называется в данном документе как "соль L-винной кислоты соединения 1", "соединение 1 с L-винной кислотой" или "L-тарترات соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамида L-тарترات.

В некоторых вариантах осуществления соль винной кислоты соединения 1 представляет собой соль D-винной кислоты соединения 1. Солевая форма D-винной кислоты соединения 1 называется в данном документе как "соль D-винной кислоты соединения 1", "соединение 1 с D-винной кислотой" или "D-тарترات соединения 1". Альтернативным названием для соли является N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамида D-тарترات.

Соли по данному изобретению могут выделяться в виде одной или более твердых форм. При использовании в данном документе фраза "твердая форма" относится к соли по данному изобретению либо в аморфном состоянии, либо в кристаллическом состоянии ("кристаллическая форма" или "кристаллическое твердое вещество"), при этом соль по данному изобретению в кристаллическом состоянии может необязательно включать растворитель или воду внутри кристаллической решетки, например, образовывать сольватированную или гидратированную кристаллическую форму. Термин "гидратированный" при использовании в данном документе подразумевается относящимся к кристаллической форме, включающей молекулы воды в кристаллической решетке. Например, "гидратированные" кристаллические формы включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и подобные. Другие гидратированные формы, такие как каналные гидраты и подобные, также включены в значение термина.

Различные кристаллические формы солей по данному изобретению характеризуются рентгеновской порошковой дифрактометрией (ПРД), дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) и/или термогравиметрическим анализом (ТГА). Рисунок отражений (пиков) рентгеновской порошковой дифрактометрии (ПРД) типично считается характерным признаком конкретной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков ПРД могут широко варьироваться в зависимости от, среди прочего, методики подготовки образца, распределения размера кристаллов, различных используемых фильтров, процедуры установки образца и применяемого конкретного инструмента. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или могут исчезать существующие пики в зависимости от типа инструмента или настроек (например, используется ли Ni-фильтр или нет). При использовании в данном документе термин "пик" или "характеристический пик" относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность по меньшей мере около 3% от максимальной высоты/интенсивности пика. Кроме того, смена инструмента и другие факторы могут влиять на значения 2-тета.

Следовательно, отнесения пиков, такие как приведенные в данном документе, могут варьироваться на плюс или минус около 0,2° (2-тета), и термин "по существу" или "около" при использовании в контексте ПРД в данном документе подразумевается относящимся к вышеупомянутым вариациям.

Таким же образом, показания температуры, связанные с ДСК, ТГА или другими термическими экс-

периментами, могут варьироваться примерно на $\pm 3^\circ\text{C}$ в зависимости от инструмента, конкретных настроек, подготовки образца и т.д. Соответственно, подразумевается, что кристаллическая форма, о которой сообщается в данном документе, имеющая термограмму ДСК, "по существу" такую, как представлена на любой из фигур, соответствует такой вариации.

Соли и соединения, раскрытые в данном документе, могут включать все изотопы атомов, имеющих в них. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Соли и соединения по данному изобретению могут также включать все изотопы атомов, имеющих в промежуточных веществах или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по данному изобретению могут быть заменены или замещены изотопами атомов, распространенных или не распространенных в природе. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов дейтерия. Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению или их соли по существу выделяют. Под "по существу выделяют" подразумевается, что соединение или соль по меньшей мере частично или в значительной степени отделяют от окружения, в котором оно было образовано или обнаружено. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по данному изобретению. Отделение в значительной степени может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений или солей по данному изобретению.

Фраза "фармацевтически приемлемый" применяется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением пользы и риска.

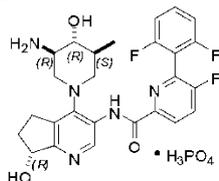
При использовании в данном документе термин "температура плавления" относится к эндотермическому явлению или эндотермичному явлению, наблюдаемому, например, в эксперименте ДСК. Эндотермическое явление представляет собой процесс или реакцию, в которых образец поглощает энергию из его окружающей среды в виде, например, тепла, как в эксперименте ДСК. Экзотермическим событием является процесс или реакция, в которых образец высвобождает энергию. Процесс поглощения и высвобождения тепла может быть обнаружен с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления термин "температура плавления" используется для описания основного эндотермического явления, выявленного на конкретной термограмме ДСК.

Термин "комнатная температура" при использовании в данном документе понимается в данной области техники и обычно относится к температуре, например, температуре реакции, которая примерно равна температуре помещения, в котором проводят реакцию, например, температуре от около 20°C до около 30°C .

Термин "повышенная температура" при использовании в данном документе понимается в данной области техники и обычно относится к температуре, например, температуре реакции, которая выше комнатной температуры, например, выше 30°C .

Соль фосфорной кислоты.

Данное изобретение направлено на, среди прочего, соль фосфорной кислоты N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида, такую как соль, представленная ниже.



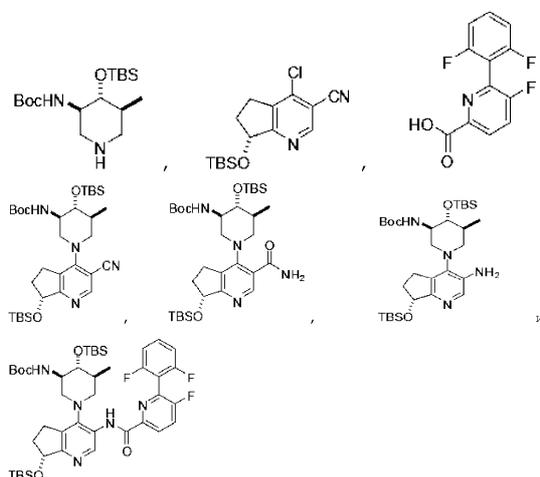
Соль фосфорной кислоты Соединения 1

Соль фосфорной кислоты соединения 1 может быть получена в виде аморфного твердого вещества, в виде кристаллического твердого вещества или в виде их смеси. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество имеет форму I, которая описана ниже в Примерах. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму I, имеет характеристический пик ПРД, выраженный в 2-тета, при около $4,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое

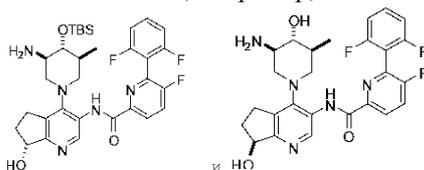
лическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет по меньшей мере один характеристический пик ПРД, выраженный в 2-тета, выбранный из около 6,5, около 8,3, около 10,7, около 13,2, около 17,3 и около 19,1°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет по меньшей мере два характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 6,5, около 8,3, около 10,7, около 13,2, около 17,3 и около 19,1°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет по меньшей мере три характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 6,5, около 8,3, около 10,7, около 13,2, около 17,3 и около 19,1°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет по меньшей мере один характеристический пик ПРД, выраженный в 2-тета, выбранный из около 6,5, около 8,3 и около 10,7°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет по меньшей мере два характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 6,5, около 8,3 и около 10,7°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет дифрактограмму ПРД, представленную на фиг. 19. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет температуру плавления около 86°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет эндотермическое явление около 86°C или около 221°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет по существу такую термограмму ДСК, как представлена на фиг. 20. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество, имеющее форму VI, имеет по существу такую термограмму ТГА, как представлена на фиг. 21.

В определенном варианте осуществления данное изобретение предусматривает смесь кристаллической твердой формы I и одной или более твердых форм, выбранных из аморфной, формы II, формы III, формы IV и формы V. В некоторых вариантах осуществления смесь кристаллической твердой формы I имеет более чем около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 98% или около 99% формы I.

В определенном варианте осуществления кристаллическую твердую форму I получают в высокой степени чистоты. Значения чистоты показывают процент количества образца, представляющего собой форму I. Значения чистоты можно определять, например, посредством методов ВЭЖХ/УФ. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет чистоту более около 90%, более около 95%, более около 97%, более около 98% или более около 99%. В некоторых вариантах осуществления форма I по существу не содержит примесей, таких как органические примеси, неорганические примеси и/или остаточные растворители. Примеры органических примесей включают, например, исходные вещества и полупродукты процесса, такие как



Примеры органических примесей включают, например, технологические примеси, такие как



Примеры неорганических примесей включают, например, тяжелые металлы, палладий и рутений. Примеры остаточных растворителей включают, например, ацетонитрил, дихлорметан, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, н-гептан, метанол и 2-пропанол.

Соли соляной кислоты.

Данное изобретение дополнительно предусматривает соль с двумя молекулами соляной кислоты соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соли с двумя молекулами соляной

имеет по меньшей мере один характеристический пик ПРД, выраженный в 2-тета, выбранный из около 13,5, около 14,7, около 16,7, около 18,6, около 19,3, около 20,0, около 20,7, около 22,4, около 25,7, около 26,8, около 27,2 и около 28,1°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество соли метансульфоновой кислоты соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 13,5, около 14,7, около 16,7, около 18,6, около 19,3, около 20,0, около 20,7, около 22,4, около 25,7, около 26,8, около 27,2 и около 28,1°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество соли метансульфоновой кислоты соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 13,5, около 14,7, около 16,7, около 18,6, около 19,3, около 20,0, около 20,7, около 22,4, около 25,7, около 26,8, около 27,2 и около 28,1°.

Данное изобретение дополнительно предусматривает соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соли (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты имеет дифрактограмму ПРД, представленную на фиг. 42. В некоторых вариантах осуществления соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество соли (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик ПРД, выраженный в 2-тета, выбранный из около 7,1, около 10,9, около 13,6, около 16,1, около 17,7, около 18,8, около 19,9 и около 23,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество соли (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 7,1, около 10,9, около 13,6, около 16,1, около 17,7, около 18,8, около 19,9 и около 23,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество соли (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 7,1, около 10,9, около 13,6, около 16,1, около 17,7, около 18,8, около 19,9 и около 23,2°.

Данное изобретение дополнительно предусматривает соль фумаровой кислоты. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соли фумаровой кислоты имеет дифрактограмму ПРД, представленную на фиг. 43. В некоторых вариантах осуществления соль фумаровой кислоты является аморфной.

Данное изобретение дополнительно предусматривает соль серной кислоты соединения 1. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соли серной кислоты имеет дифрактограмму ПРД, представленную на фиг. 44. В некоторых вариантах осуществления соль серной кислоты является аморфной.

Данное изобретение дополнительно предусматривает соль L-винной кислоты соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соль L-винной кислоты является аморфной. Твердая форма соли L-винной кислоты имеет дифрактограмму ПРД, представленную на фиг. 45.

Данное изобретение дополнительно предусматривает соль D-винной кислоты соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соль D-винной кислоты является аморфной. Твердая форма соли L-винной кислоты имеет дифрактограмму ПРД, представленную на фиг. 46.

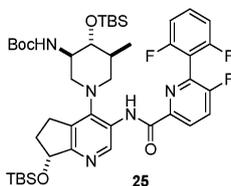
Синтетическое получение солей фосфорной кислоты.

Как правило, соли фосфорной кислоты по данному изобретению можно получать путем сочетания N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид (называемого в данном документе "соединение 1" или "свободное основание соединения 1") с фосфорной кислотой. В некоторых вариантах осуществления фосфорную кислоту обеспечивают в молярном избытке по отношению к свободному основанию соединения 1. В некоторых вариантах осуществления сочетание свободного основания соединения 1 и фосфорной кислоты осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду, метанол, 2-пропанол или их смесь. В некоторых вариантах осуществления сочетания можно осуществлять при повышенной температуре, такой как, например, от около 40 до около 80, от около 50 до около 70, или от около 55 до около 65°C. В некоторых вариантах осуществления продукт соль фосфорной кислоты соединения 1, получаемый из сочетания, является по существу кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления кристаллический продукт содержит одну или более из форм I, II, III, IV, V и VI. В некоторых вариантах осуществления кристаллический продукт содержит форму I. В некоторых вариантах осуществления продукт соль фосфорной кислоты соединения 1, получаемый из сочетания фосфорной кислоты с соединением 1, является по существу аморфным или содержит аморфное твердое вещество.

Свободное основание соединения 1, предшественник фосфатной соли, можно получать путем сочетания соли N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид с двумя молекулами соляной кислоты (называемой в данном документе "соль соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты" или "дигидрохлорид соединения 1") с карбонатом натрия. В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия обеспечивают в молярном избытке по отношению к дигидрохлориду соединения 1. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты и

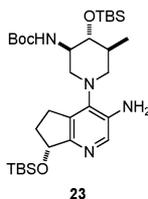
карбонатом натрия осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду, метиленхлорид или их смесь. В некоторых вариантах осуществления сочетание осуществляют при комнатной температуре или при повышенной температуре. Примеры температур реакции включают от около 20 до около 40, от около 20 до около 30 и от около 23 до около 27°C.

Соль соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты можно получать введением в реакцию трет-бутил $\{(3R,4R,5S)\text{-}4\text{-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-}1\text{-}[(7R)\text{-}7\text{-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-}3\text{-}\{[6\text{-}(2,6\text{-дифторфенил})\text{-}5\text{-фторпиридин-}2\text{-ил}]\text{карбонил}\}\text{амино}\}\text{-}6,7\text{-дигидро-}5\text{H-циклопента}[\text{b}]\text{пиридин-}4\text{-ил}\}\text{-}5\text{-метилпиперидин-}3\text{-ил}\}\text{карбамата (25)}$:

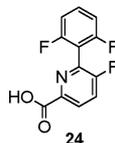


с хлороводородом. В некоторых вариантах осуществления хлороводород обеспечивают в молярном избытке, таком как, например, между около 2 и около 30, между около 5 и около 25, между около 10 и около 20, или около 15 экв. по отношению к (25). В некоторых вариантах осуществления реакцию с хлороводородом осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает 1,4-диоксан, метанол или их смесь. В некоторых вариантах осуществления реакцию с хлороводородом осуществляют при комнатной температуре.

Полупродукт (25) можно получать взаимодействием трет-бутил $\{(3R,4R,5S)\text{-}1\text{-}(3\text{-амино-}7\text{-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-}6,7\text{-дигидро-}5\text{H-циклопента}[\text{b}]\text{пиридин-}4\text{-ил})\text{-}4\text{-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-}5\text{-метилпиперидин-}3\text{-ил}\}\text{карбамата}$:

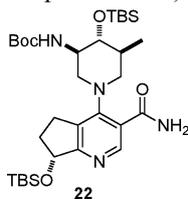


с 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислотой:



В некоторых вариантах осуществления (24) обеспечивают в небольшом молярном избытке (например, от около 1,1 до около 1,5 экв., или около 1,2 экв) по отношению к (23). В некоторых вариантах осуществления взаимодействие осуществляют в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) и N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (HATU). В некоторых вариантах осуществления DIEA обеспечивают в молярном избытке по отношению к (23) (например, около от 3 до 6 экв., или около 5 экв). В некоторых вариантах осуществления HATU обеспечивают в молярном избытке по отношению к (23) (например, около от 1,5 до 3,5 экв., или около 2,4 экв). В дополнительных вариантах осуществления взаимодействие осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает диметилформамид (DMF). В некоторых вариантах осуществления взаимодействие осуществляют при от около 10 до около 40, или от около 15 до около 30°C.

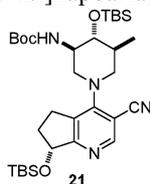
Полупродукт (23) можно получать смешиванием трет-бутил $\{(3R,4R,5S)\text{-}1\text{-}((7R)\text{-}3\text{-}(3\text{-аминокарбонил})\text{-}7\text{-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-}6,7\text{-дигидро-}5\text{H-циклопента}[\text{b}]\text{пиридин-}4\text{-ил})\text{-}4\text{-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-}5\text{-метилпиперидин-}3\text{-ил}\}\text{карбамата}$:



с бромидом тетра-N-бутиламмония (ТВАВ) в присутствии гидроксида натрия. В некоторых вариантах осуществления ТВАВ обеспечивают в количестве около 1 экв. по отношению к (22). В некоторых вариантах осуществления гидроксид натрия обеспечивают в молярном избытке (например, от около 1,1 до около 7 экв., или от около 2 до около 4 экв., или около 4,5 экв. по отношению к (22). В некоторых вариантах осуществления смешивание осуществляют в присутствии 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина. В

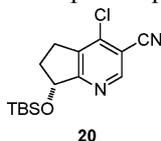
некоторых вариантах осуществления обеспечиваемое количество 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина составляет менее чем 1 экв. (например, от около 0,1 до около 0,9 экв., или от около 0,3 до около 0,8 экв., или около 0,7 экв) по отношению к (22). В некоторых вариантах осуществления смешивание осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает тетрагидрофуран (ТГФ). В некоторых вариантах осуществления смешивание осуществляют при температуре, которая ниже комнатной температуры, такой как при от около 0 до около 20, от около 0 до около 15, или от около 5 до около 10°C.

Полупродукт (22) можно получать введением в реакцию трет-бутил [(3R,4R,5S)-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-1-((7R)-7-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-3-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата:

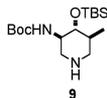


с ацетальдоксимом. В некоторых вариантах осуществления реакцию с ацетальдоксимом осуществляют в присутствии палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (Pd(dppf)₂Cl₂) в комплексе с дихлорметаном. В некоторых вариантах осуществления ацетальдоксим обеспечивают в молярном избытке (например, от около 2 до около 20 экв., от около 5 до около 15 экв., или около 10 экв). В некоторых вариантах осуществления общее количество ацетальдоксима вводят в реакционную смесь порциями. В некоторых вариантах осуществления реакцию с ацетальдоксимом осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду, этанол или их смесь. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при повышенной температуре (например, от около 50 до около 150, от около 70 до около 100 или около 90°C).

Полупродукт (21) можно получать введением в реакцию (7R)-7-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила:

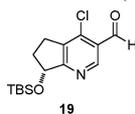


с трет-бутил ((3R,4R,5S)-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-5-метилпиперидин-3-ил)карбаматом (9), или его солью соляной кислоты (9 HCl):



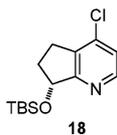
в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIEA). В некоторых вариантах осуществления полупродукт (9) обеспечивают в небольшом молярном избытке (например, 1,05 экв) по отношению к (20). В некоторых вариантах осуществления DIEA обеспечивают в молярном избытке (например, от около 2 до около 6 экв., или около 4 экв) по отношению к (20). В некоторых вариантах осуществления реакцию (20) с (9) осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает диметилсульфоксид. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при комнатной температуре или при повышенной температуре (например, при от около 30 до около 150, или при около 100°C).

Полупродукт (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (20) можно получать введением в реакцию (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбальдегида (19):



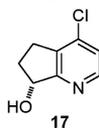
с аммиаком и йодом. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает воду, ТГФ или их смесь. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при температуре ниже комнатной температуры, например между около 10 и 22°C. В некоторых вариантах осуществления аммиак и йод обеспечивают в молярном избытке.

Полупродукт (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбальдегид (19) можно получать путем сочетания (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина (18):



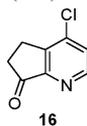
с *n*-бутиллитием в присутствии 2,2,6,6-тетраметилпиперидина с последующим добавлением *N,N*-диметилформамида (ДМФА). В некоторых вариантах осуществления сочетание осуществляют ниже комнатной температуры, например, от -100 до -10°C. В некоторых вариантах осуществления сочетание осуществляют в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает ТГФ, гексан или их смесь.

Полупродукт (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин (18) можно получать введением в реакцию (R)-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (17):



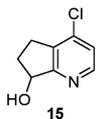
с трет-бутилдиметилсилилхлоридом и 1H-имидазолом. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при температуре ниже комнатной температуры, такой как от около -15 до 15 или от около -15 до 0°C. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид или другой органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления трет-бутилдиметилсилилхлорид обеспечивают в количестве около 1 экв. по отношению к (17). В некоторых вариантах осуществления 1H-имидазол обеспечивают в молярном избытке по отношению к (17).

Полупродукт (R)-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол (17) можно получать введением в реакцию 4-хлор-5H-циклопента[b]пиридин-7(6H)-она (16):



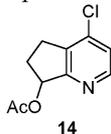
с муравьиной кислотой в присутствии RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] и триэтиламина (ТЭА). В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид или другой органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при температуре ниже комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] обеспечивают в каталитическом количестве. В некоторых вариантах осуществления ТЭА обеспечивают в молярном избытке по отношению к (16). В некоторых вариантах осуществления муравьиную кислоту обеспечивают в молярном избытке по отношению к (16).

Полупродукт 4-хлор-5H-циклопента[b]пиридин-7(6H)-он (16) можно получать введением в реакцию 4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (15):



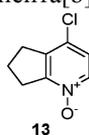
с пиридином-триоксидом серы в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина. В некоторых вариантах осуществления (15) и *N,N*-диизопропилэтиламин объединяют перед добавлением пиридина-триоксида серы. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает метиленхлорид или другой органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют ниже комнатной температуры, например, около 0°C. В некоторых вариантах осуществления *N,N*-диизопропилэтиламин обеспечивают в молярном избытке по отношению к (15). В некоторых вариантах осуществления пиридин-триоксид серы обеспечивают в молярном избытке по отношению к (15).

Полупродукт 4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол (15) можно получать введением в реакцию 4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (14):



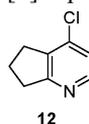
где Ac представляет собой ацетил, с карбонатом калия. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии растворителя, такого как метанол, вода, другой полярный растворитель или их смесь. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют ниже комнатной температуры, например, около 0°C. В некоторых вариантах осуществления карбонат калия обеспечивают в молярном избытке по отношению к (14).

Полупродукт 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-7-илацетат (14) можно получать введением в реакцию 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-1-оксида (13):



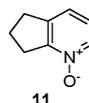
с уксусным ангидридом. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии органического растворителя, где органический растворитель включает толуол или другой неполярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при повышенной температуре, такой как при от около 50 до около 150, или от около 70 до около 90, или от около 80 до около 85°C. В некоторых вариантах осуществления уксусный ангидрид обеспечивают в молярном избытке по отношению к (13).

Полупродукт 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-1-оксид (13) можно получать введением в реакцию 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридина (12):



с пероксидом мочевины (УНР) в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой катализатор на основе переходного металла, такой как метилтриоксореорий(VII). В некоторых вариантах осуществления катализатор обеспечивают в каталитическом количестве (например, <0,1 экв. по отношению к (12)). В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает метанол или другой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления УНР обеспечивают в количестве от около 1 до около 2 экв., или в количестве около 1,5 экв. по отношению к (12).

Полупродукт 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин (12) можно получать введением в реакцию 6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-1-оксида (11):

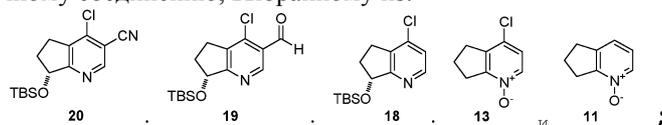


с хлорокисью фосфора. В некоторых вариантах осуществления хлорокись фосфора обеспечивают в количестве около 2-4 экв., или около 3 экв. по отношению к (11). В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии органического растворителя, где органический растворитель включает, например, толуол. В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при повышенной температуре, такой как от около 50 до около 100, или от около 70 до около 90, или от около 80 до около 85°C.

Полупродукт 6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-1-оксид (11) можно получать введением в реакцию 6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридина (10):

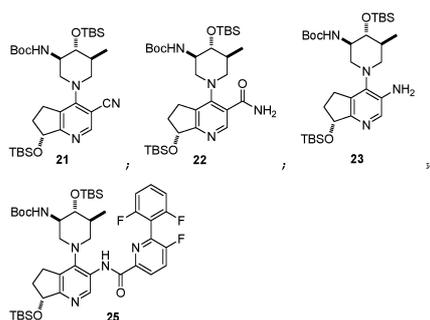


с пероксидом мочевины УНР в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой катализатор на основе переходного металла, такой как метилтриоксореорий(VII). В некоторых вариантах осуществления катализатор обеспечивают в каталитическом количестве (например, <0,1 экв. по отношению к (10)). В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления УНР обеспечивают в количестве около 2-4 экв. или около 3 экв. по отношению к (10). В некоторых вариантах осуществления реакцию осуществляют в присутствии растворителя, такого как растворитель, включающий метанол или другой полярный органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к промежуточному соединению, выбранному из:



где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силлил.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к промежуточному соединению, выбранному из:

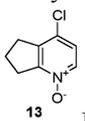


где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силил, а Boc представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

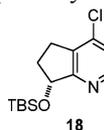
В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой



В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой

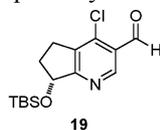


В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой



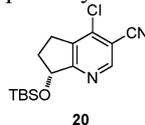
где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силил.

В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой



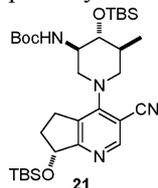
где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силил.

В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой



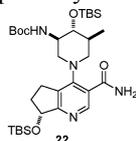
где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силил.

В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой



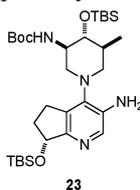
где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силил, а Boc представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой



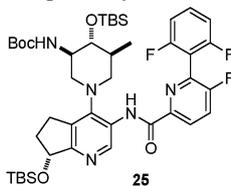
где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силил, а Boc представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой



где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силил, а Boc представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение представляет собой



где TBS представляет собой трет-бутил(диметил)силил, а Boc представляет собой трет-бутилоксикарбонил.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предусматривает способ получения соли фосфорной кислоты соединения 1, включающий:

- введение в реакцию соединения 10 с пероксидом мочевины и метилтриоксорением(VII) с образованием соединения 11;
- введение в реакцию соединения 11 с хлорокисью фосфора с образованием соединения 12;
- введение в реакцию соединения 12 с пероксидом мочевины и метилтриоксорением(VII) с образованием соединения 13;
- введение в реакцию соединения 13 с уксусным ангидридом с образованием соединения 14;
- введение в реакцию соединения 14 с карбонатом калия с образованием соединения 15;
- введение в реакцию соединения 15 с пиридином-триоксидом серы в присутствии N,N-диизопропилэтиламина с образованием соединения 16;
- введение в реакцию соединения 16 с муравьиной кислотой в присутствии RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] и триэтиламина (ТЭА) с образованием соединения 17;
- введение в реакцию соединения 17 с трет-бутилдиметилсилилхлоридом и 1H-имидазолом с образованием соединения 18;
- сочетание соединения 18 с н-бутиллитием в присутствии 2,2,6,6-тетраметилпиперидина с последующим добавлением N,N-диметилформамида (DMFA) с образованием соединения 19;
- введение в реакцию соединения 19 с аммиаком и йодом с образованием соединения 20;
- введение в реакцию соединения 20 с соединением 9 или его солью соляной кислоты в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) с образованием соединения 21;
- введение в реакцию соединения 21 с ацетальдоксимом с образованием соединения 22;
- смешивание соединения 22 с бромидом тетра-N-бутиламмония (ТВАВ) в присутствии гидроксида натрия с образованием соединения 23;
- взаимодействие соединения 23 с соединением 24 с образованием соединения 25;
- введение в реакцию соединения 25 с хлороводородом с образованием соли соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты;
- сочетание соли соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты с карбонатом натрия с образованием свободного основания соединения 1; и
- сочетание свободного основания соединения 1 с фосфорной кислотой с образованием соли фосфорной кислоты соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предусматривает способ получения соли фосфорной кислоты соединения 1, включающий:

- введение в реакцию соединения 19 с аммиаком и йодом с образованием соединения 20;
- введение в реакцию соединения 20 с соединением 9 или его солью соляной кислоты в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) с образованием соединения 21;
- введение в реакцию соединения 21 с ацетальдоксимом с образованием соединения 22;
- смешивание соединения 22 с бромидом тетра-N-бутиламмония (ТВАВ) в присутствии гидроксида натрия с образованием соединения 23;
- взаимодействие соединения 23 с соединением 24 с образованием соединения 25;
- введение в реакцию соединения 25 с хлороводородом с образованием соли соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты;
- сочетание соли соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты с карбонатом натрия с образованием свободного основания соединения 1; и

сочетание свободного основания соединения 1 с фосфорной кислотой с образованием соли фосфорной кислоты соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предусматривает способ получения соединения 20, включающий:

введение в реакцию соединения 10 с пероксидом мочевины и метилтриоксорением(VII) с образованием соединения 11;

введение в реакцию соединения 11 с хлорокисью фосфора с образованием соединения 12;

введение в реакцию соединения 12 с пероксидом мочевины и метилтриоксорением(VII) с образованием соединения 13;

введение в реакцию соединения 13 с уксусным ангидридом с образованием соединения 14;

введение в реакцию соединения 14 с карбонатом калия с образованием соединения 15;

введение в реакцию соединения 15 с пиридином-триоксидом серы в присутствии N,N-диизопропилэтиламина с образованием соединения 16;

введение в реакцию соединения 16 с муравьиной кислотой в присутствии RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] и триэтиламина (ТЭА) с образованием соединения 17;

введение в реакцию соединения 17 с трет-бутилдиметилсилилхлоридом и 1H-имидазолом с образованием соединения 18;

сочетание соединения 18 с н-бутиллитием в присутствии 2,2,6,6-тетраметилпиперидина с последующим добавлением N,N-диметилформамида (ДМФА) с образованием соединения 19; и

введение в реакцию соединения 19 с аммиаком и йодом с образованием соединения 20.

При использовании в данном документе термин "введение в реакцию" применяется так, как это известно в данной области, и обычно относится к объединению химических реагентов таким образом, чтобы обеспечить их взаимодействие на молекулярном уровне для достижения химического или физического преобразования. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию включает по меньшей мере два реагента. В некоторых вариантах осуществления стадия введения в реакцию синтетического способа может включать дополнительно к реагентам одно или более веществ, таких как растворитель и/или катализатор. Стадию введения в реакцию синтетического способа, описанного в данном документе, можно проводить в течение времени и при условиях, пригодных для получения определенного продукта. Термины "сочетание" и "смешивание" по отношению к реагентам химической реакции применяются взаимозаменяемо с термином "введение в реакцию" в данном документе. Термин "взаимодействие" также может считаться взаимозаменяемым с "введением в реакцию", но может применяться в отношении стадии реакции, включающей сшивание двух органических фрагментов.

Процессы, описанные в данном документе, можно мониторить в соответствии с любым пригодным способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно мониторить спектроскопическими средствами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимый), или масс-спектрометрия; или хроматографией, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография. Соединения, полученные посредством реакций, можно очищать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, хроматографией (среднее давление) на пригодном адсорбенте (например, силикагель, оксид алюминия и подобные), ВЭЖХ или препаративной тонкослойной хроматографией; перегонкой; сублимацией, растиранием или перекристаллизацией. Чистоту соединений, в целом, определяют физическими методами, такими как измерение температуры плавления (в случае твердого вещества), получение ЯМР-спектра или проведение разделения с помощью ВЭЖХ. Если температура плавления снижается, если нежелательные сигналы в спектре ЯМР уменьшаются или если удаляются посторонние пики в кривой ВЭЖХ, можно сказать, что соединение было очищено. В некоторых вариантах осуществления соединения являются по существу очищенными.

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Специалист в данной области может легко определить необходимость защиты и снятия защиты и выбор подходящих защитных групп. Химия защитных групп описана, например, в Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Реакции способов, описанных в данном документе, можно осуществлять при соответствующих температурах, которые могут быть легко определены специалистом в данной области. Температуры реакции будут зависеть, например, от температуры плавления и кипения реагентов и растворителя, если присутствует; термодинамики реакции (например, интенсивно экзотермические реакции могут потребовать проведения при пониженных температурах); и кинетики реакции (например, высокий барьер энергии активации может потребовать повышенных температур). "Повышенная температура" относится к температурам выше комнатной температуры (около 22°C).

Реакции способов, описанных в данном документе, можно осуществлять в пригодных растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Пригодные растворители могут быть по существу неакционноспособными по отношению к исходным веществам (реагентам), промежуточным продуктам или продуктам при температурах, при которых проводят реакции,

т.е. температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от стадии реакции можно выбрать пригодный растворитель (растворители) для этой конкретной стадии реакции. Пригодные растворители включают воду, алканы (такие как пентаны, гексаны, гептаны, циклогексан и т.д., или их смесь), ароматические растворители (такие как бензол, толуол, ксилол и т.д.), спирты (такие как метанол, этанол, изопропанол и т.д.), простые эфиры (такие как диалкиловые эфиры, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан и т.д.), сложные эфиры (такие как этилацетат, бутилацетат и т.д.), галогенированные углеводородные растворители (такие как дихлорметан (ДХМ), хлороформ, дихлорэтан, тетрахлорэтан), диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетон, ацетонитрил (АСН), гексаметилфосфорамид (НМРА) и N-метилпирролидон (NMP). Такие растворители можно использовать в их водосодержащих или безводных формах.

Разделение рацемических смесей соединений можно осуществлять любым из многочисленных способов, известных в данной области. Типовой способ включает фракционную перекристаллизацию с использованием "хиральной разделяющей кислоты", которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Пригодными разделяющими агентами для способов фракционной рекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот. Разделение рацемических смесей также можно проводить элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Пригодный состав растворителя для элюирования может быть определен специалистом в данной области.

Получение кристаллических форм I-VI фосфатной соли.

Форму I можно получать, например, путем осаждения твердой формы из раствора, содержащего соль фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида. В некоторых вариантах осуществления раствор содержит растворитель, включающий 2-пропанол. В других вариантах осуществления раствор содержит растворитель, включающий ацетонитрил и/или этанол. Осаждение можно осуществлять при любой пригодной температуре, такой как около комнатной температуры или при повышенной температуре. Осаждение можно осуществлять любыми средствами, которые концентрируют раствор, такими как упаривание, добавление антирастворителя или охлаждение.

Форму II можно получать, например, путем осаждения твердой формы из раствора соли фосфорной кислоты N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида в растворителе, содержащем диметилформамид (ДМФА). Осаждение можно осуществлять любыми средствами, которые концентрируют раствор, такими как упаривание, добавление антирастворителя или охлаждение. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют посредством упаривания на воздухе около комнатной температуры (например, около 25°C).

Форму III можно получать путем осаждения твердой формы из раствора соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида в растворителе, содержащем диметилформамид (ДМФА), при этом осаждение можно осуществлять при повышенной температуре, такой как от около 30°C до около 70 °C, от около 40°C до около 60°C, или при около 50°C.

Форму IV можно получать путем осаждения твердой формы из водного раствора соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют посредством упаривания на воздухе при повышенной температуре, такой как, например, между около 30°C и около 70°C, между около 40°C и около 60°C, или между около 45°C и около 55°C.

Форму V можно получать путем осаждения твердой формы из водного раствора соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида путем охлаждения раствора. В некоторых вариантах осуществления водный раствор перед охлаждением находится при температуре от около 30 до около 40 °C, или около 35 °C. В некоторых вариантах осуществления раствор охлаждают до около 4-5°C. В некоторых вариантах осуществления охлаждение осуществляют путем быстрого охлаждения.

Форму VI можно получать путем фильтрования взвеси соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида в воде с получением фильтрата и затем охлаждением фильтрата, (например, до ниже около 10°C, или до около 4-5°C).

Синтетическое получение других солевых форм.

Соль с двумя молекулами соляной кислоты можно получать, например, путем сочетания N-{(7R)-4-

1:1,16. В некоторых вариантах осуществления сочетание осуществляют около комнатной температуры.

Соль серной кислоты можно получать, например, путем сочетания N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид (свободного основания соединения 1) с серной кислотой необязательно в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает изопропиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления кислоту обеспечивают в молярном избытке по отношению к свободному основанию соединения 1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение свободного основания соединения 1 к серной кислоте составляет от около 1:1 до около 1:1,5 или от около 1:1 до около 1:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение свободного основания соединения 1 к серной кислоте составляет около 1:1,1. В некоторых вариантах осуществления сочетание осуществляют около комнатной температуры.

Соль L-винной кислоты можно получать, например, путем сочетания N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид (свободного основания соединения 1) с L-винной кислотой необязательно в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает изопропиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает изопропиловый спирт и гептан. В некоторых вариантах осуществления кислоту обеспечивают в молярном избытке по отношению к свободному основанию соединения 1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение свободного основания соединения 1 к L-винной кислоте составляет от около 1:1 до около 1:1,5 или от около 1:1 до около 1:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение свободного основания соединения 1 к L-винной кислоте составляет около 1:1,16. В некоторых вариантах осуществления сочетание осуществляют около комнатной температуры.

Соль D-винной кислоты можно получать, например, путем сочетания N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид (свободного основания соединения 1) с D-винной кислотой необязательно в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает изопропиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель включает изопропиловый спирт и гептан. В некоторых вариантах осуществления кислоту обеспечивают в молярном избытке по отношению к свободному основанию соединения 1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение свободного основания соединения 1 к D-винной кислоте составляет от около 1:1 до около 1:1,5 или от около 1:1 до около 1:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение свободного основания соединения 1 к D-винной кислоте составляет около 1:1,16. В некоторых вариантах осуществления сочетание осуществляют около комнатной температуры.

Способы применения.

Соединение 1 и соли, описанные в данном документе, могут ингибировать активность одного или более членов семейства киназ Pim и, следовательно, пригодны в лечении заболеваний и нарушений, связанных с активностью киназ Pim. Например, Соединение 1 и его соли могут ингибировать одну или более из Pim1, Pim2 и Pim3. Таким образом, данное раскрытие предусматривает способы лечения связанного с киназами Pim заболевания или нарушения у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соли фосфорной кислоты соединения 1, или любого из его вариантов осуществления, или его фармацевтической композиции. Данное раскрытие также предусматривает соль фосфорной кислоты соединения 1, или любое из его вариантов осуществления, или его фармацевтическую композицию, для применения в лечении связанного с киназами Pim заболевания или нарушения. Также предусматривается применение соли фосфорной кислоты соединения 1, или любого из его вариантов осуществления, или его фармацевтической композиции, в производстве медикамента для лечения связанного с киназами Pim заболевания или нарушения.

Связанное с киназами Pim заболевание может включать любое заболевание, нарушение или условие, которое непосредственно или косвенно связано с экспрессией или активностью киназы Pim, включая повышенную экспрессию и/или аномальные уровни активности. Аномальные уровни активности можно определить путем сравнения уровня активности в нормальной, здоровой ткани или клетках с уровнем активности в больных клетках. Связанное с киназами Pim заболевание также может включать любое заболевание, нарушение или состояние, которое можно предотвратить, смягчить, ингибировать или вылечить путем модуляции активности киназы Pim. В некоторых вариантах осуществления заболевание характеризуется аномальной активностью или экспрессией (например, повышенной экспрессией) одной или более из Pim1, Pim2 и Pim3. В некоторых вариантах осуществления заболевание характеризуется мутантной Pim1, Pim2 или Pim3. Связанное с киназами Pim заболевание также может относиться к любому заболеванию, нарушению или состоянию, при котором модуляция экспрессии или активности одной или более киназ Pim является пригодной.

Связанные с киназами Pim заболевания, которые можно лечить согласно данному изобретению, включают рак, включая, в частности, раки, в которых киназы Pim подвержены повышающей регуляции, или активирован онкоген, например, Мус или BCL2. Связанные с киназами Pim заболевания включают

солидные опухоли, например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы или шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т.д. Связанные с киназами Pim заболевания также включают гематологические раки, например, лимфому, лейкемию, такую как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), лимфома из клеток мантии, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую неходжкинскую лимфому, рефракторную неходжкинскую лимфому и рецидивирующую фолликулярную неходжкинскую лимфому), лимфому Ходжкина и множественную миелому.

Связанные с киназами Pim заболевания, которые можно лечить согласно данному изобретению, также включают миелопролиферативные нарушения, такие как истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЕТ), хронический миелолейкоз (ХМЛ) и подобные. Миелопролиферативное нарушение может представлять собой миелофиброз, такой как первичный миелофиброз (ПМФ), миелофиброз, развившийся после истинной полицитемии/эссенциальной тромбоцитемии (Пост-ИП/ЭТ МФ), миелофиброз, развившийся после эссенциальной тромбоцитемии (Пост-ЭТ МФ) или миелофиброз, развившийся после истинной полицитемии (Пост-ИП МФ).

Связанные с киназами Pim заболевания, которые можно лечить согласно данному изобретению, также включают иммунологические нарушения, такие как аутоиммунные заболевания. Иммунологические нарушения включают рассеянный склероз, ревматоидный артрит, аллергию, пищевую аллергию, астму, волчанку, воспалительное заболевание кишечника и язвенный колит.

Связанные с киназами Pim заболевания, которые можно лечить согласно данному изобретению, также включают атеросклероз.

Соли по данному изобретению также можно применять для ингибирования патологических процессов, в которых задействованы киназы Pim, включая ангиогенез и метастазы опухолей.

Вследствие того факта, что киназы Pim регулируются сигнальным путем JAK/STAT, соли по данному изобретению пригодны для лечения заболеваний, в которых пригодно модулирование активации сигнального пути JAK/STAT. Следовательно, другие заболевания, которые можно лечить, включают болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, панкреатит, дивертикулез, болезнь Грейвса, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, миастению, васкулит, аутоиммунный тиреоидит, дерматит, псориаз, склеродермию, системный склероз, витилиго, болезнь трансплантата против хозяина, синдром Шегрена, гломерулонефрит и сахарный диабет (тип I).

Термины "лицо" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

Фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке биологический или медицинский ответ, к которому стремится исследователь, ветеринар, доктор или другой врач.

Термин "лечение" относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. остановки дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) смягчения заболевания; например, смягчения заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. регрессии патологии и/или симптоматики), такое как снижение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления соли по данному изобретению могут быть пригодными для предотвращения или снижения риска развития заболевания; например, предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания.

Комплексные терапии.

На рост и выживание раковых клеток могут влиять многие сигнальные пути. Следовательно, пригодно комбинировать различные ингибиторы киназ, проявляющих различные предпочтения в киназах, активность которых они модулируют, для лечения таких состояний. Ориентация на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения резистентности к лекарственным средствам в популяции клеток, и/или уменьшить токсичность лечения.

Соответственно, ингибитор Pim по данному изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими ингибиторами киназ для лечения заболеваний, таких как рак, на которые воздействуют множественные сигнальные пути. Например, комбинация может включать один или несколько ингибиторов следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC,

CaM-киназа, киназа фосфоорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно сочетать с ингибитором Pim, предусмотренные в данном документе для лечения таких заболеваний, как рак, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб или INCB39110), ингибитор IDO (например, эпикадостат и NLG919), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта, ингибитор PI3K-гамма, ингибитор CSF1R, тирозинкиназы рецепторов TAM (Tyro-3, Axl и Mer), ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина и антагонист аденозинового рецептора или их комбинации. Кроме того, ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами киназ, связанных с сигнальным путем PI3K/Akt/mTOR, такими как PI3K, Akt (включая Akt1, Akt2 и Akt3) и киназы mTOR.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами, селективными по отношению к JAK1 и/или JAK2 (например, руксолитиниб, барицитиниб, момелотиниб, филготиниб, пакритиниб, INCB039110, INCB052793, INCB054707, CYT387, ABT494, AZD1480, XL019, CEP-33779, AZ 960, TG101209 и гандотиниб). В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами, селективными по отношению к JAK1 (например, INCB039110, INCB052793, INCB054707, и ABT494) такими как раскрытые, например, в WO 2010/135650, WO 2011/028685, WO 2011/112662, WO 2012/068450, WO 2012/068440, WO 2012/177606, WO 2013/036611, WO 2013/026025, WO 2014/138168, WO 2013/173720, WO 2015/021153, WO 2014/071031, WO 2014/106706, WO 2015/131031, WO 2015/168246 и WO 2015/184305. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами, селективными по отношению к JAK2 (например, пакритиниб, AZD1480, XL019, CEP-33779, AZ 960, TG101209, и гандотиниб).

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами, селективными по отношению к PI3K дельта (например, идеалалисид, INCB040093, INCB050465, и TGR 1202), такими как раскрытые, например, в WO 2011/0008487, WO 2011/075643, WO 2011/075630, WO 2011/163195, WO 2011/130342, WO 2012/087881, WO 2012/125629, WO 2012/135009, WO 2013/033569, WO2013/151930, WO 2014/134426, WO 2015/191677 и WO 2015/157257.

Ингибитор Pim по данному изобретению можно дополнительно использовать в сочетании с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, лучевой терапией, терапией, направленной на опухоль, адьювантной терапией, иммунотерапией или хирургией. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, адаптивный перенос T-клеток, онколитическую вирус-терапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2 и подобные. Например, соли по данному изобретению можно вводить в комбинации с одним или несколькими противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические препараты. Примеры химиотерапевтических препаратов включают любой из следующих: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, ализтриноин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бевацизумаб, бексаротин, блеомидин, бортезом, бортезомиб, бусульфид внутривенно, бусульфид перорально, каластоун, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубин, децитабин, денилейкин, денилейкин-дифтитокс, декстрозоксан, доцетаксел, доксорубин, дромостанола пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозидфосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстин, флуксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамидин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, мехлорэтамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин C, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пэгаспаргаза, пэгфилграстин, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликанидин, прокарбазин, акрихин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урамустин, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с цитарабином.

Другие противораковые средства включают терапевтические средства на основе антител, такие как трастузумаб (Герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB, PD-1 и PD-L1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и т.д.). Ингибиторы Pim, представленные в данном документе, можно дополнительно применять в комбинации с одним или более ингибиторами контрольных

точек (например, ингибиторами молекул иммунной контрольной точки). Примеры ингибиторов иммунной контрольной точки включают ингибиторы против молекул иммунной контрольной точки, таких как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK (например, JAK1 и/или JAK2), PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известная 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 осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или несколькими средствами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов бета TGFR.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы иммунной контрольной точки включают ингибиторы против молекул иммунной контрольной точки, таких как JAK1 и/или JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы иммунной контрольной точки включают ингибиторы против молекул иммунной контрольной точки, таких как CD96.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекул иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PD-L1 или антитело к CTLA-4.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекул иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекул иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекул иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016 или LAG525.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекул иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например, антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518 или МК-4166. В некоторых вариантах осуществления антитело к GITR представляет собой INCAGN01876.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекул иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор OX40, например, антитело к OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI0562. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой INCAGN01949.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекул иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело к TIM3.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами TIGIT.

Ингибиторы Pim по данному изобретению можно применять в комбинации с одним или более другими противораковыми средствами, включая ингибиторы BET (например, INCB054329, OTX015 и CPI-0610), ингибиторы LSD1 (например, GSK2979552 и INCB059872), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат и энтиностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (например, азацитидин и децитабин) и другие эпигенетические модуляторы.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами BET. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами LSD1. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами HDAC. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Pim по данному изобретению можно сочетать с ингибиторами ДНК-метилтрансферазы.

Ингибиторы Pim по данному изобретению можно применять в комбинации с одним или более средствами для лечения таких заболеваний, как рак. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего средства включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL)

и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасомы представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

С солями по данному изобретению можно также сочетать одно или более противовоспалительных средств, стероидов, иммунодепрессантов или терапевтических антител.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического средства, их можно вводить одновременно, последовательно или в комбинации (например, для более чем двух средств).

Состав, лекарственные формы и введение.

Соли по данному изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции. Следовательно, данное раскрытие предусматривает композицию, содержащую соли по данному изобретению или любому из его вариантов осуществления, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Эти композиции можно получать способами, хорошо известными в фармацевтической области, и можно вводить различными путями в зависимости от того, предписано ли местное или системное лечение и от участка, подлежащего лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмическим и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочную (например, ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью распылителя; интратрахеального или интраназального), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое, введение. Парентеральное введение может быть в виде одной дозы болюса или может осуществляться, например, с помощью непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Традиционные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основания, загустители и тому подобное могут быть необходимы или желательны.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента соль по данному изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (наполнителями). В некоторых вариантах осуществления композиция является пригодной для местного введения. При изготовлении композиций по данному изобретению активный ингредиент типично смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель в виде, например, капсулы, пакетика, бумаги или другой оболочки. Если наполнитель служит в качестве разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как основа, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, пакетиков, крахмальных капсул, 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, суппозиториях, стерильных инъекционных растворов и стерильных упакованных порошков.

При приготовлении состава активное соединение может быть измельчено для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является по существу нерастворимым, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение является по существу водорастворимым, размер частиц можно регулировать путем измельчения для обеспечения по существу равномерного распределения в составе, например, около 40 меш.

Соли по данному изобретению можно измельчать с использованием известных способов измельчения, таких как мокрое измельчение, для получения размера частиц, подходящего для образования таблеток, и для других типов составов. Тонкоизмельченные (содержащие наночастицы) препараты соединений по данному изобретению можно получать способами, известными в данной области, см., например, WO 2002/000196.

Некоторые примеры пригодных наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; и подсластители и ароматизаторы. Композиции по данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, продолжительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит силифицированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления силифицированная микрокристаллическая целлюлоза содержит около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% диоксида кремния по массе.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую по меньшей мере соль, описанную в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит соль, описанную в данном документе, и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит соль, описанную в данном документе, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (например, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (например, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах осуществления полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах осуществления для получения композиции применяют способ влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции применяют способ сухой грануляции.

Композиции можно составлять в единичную лекарственную форму, при этом каждая дозировка содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), более часто от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая дозировка содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая дозировка содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая дозировка содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных дозровок для субъектов человека и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное на оказание желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с пригодным фармацевтическим наполнителем. Твердые пероральные лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы и пилюли.

Компоненты, используемые для приготовления фармацевтических композиций, имеют высокую степень чистоты и по существу не содержат потенциально вредных загрязняющих веществ (например, по меньшей мере пищевой категории чистоты на национальном уровне, обычно по меньшей мере аналитической категории чистоты, и более типично по меньшей мере фармацевтической категории чистоты). В частности, для употребления человеком композицию предпочтительно производят или составляют согласно стандартам Надлежащей производственной практики, определенным в применимых нормах Управления по контролю за продуктами и лекарствами США. Например, пригодные составы могут быть стерильными и/или по существу изотоническими и/или в полном соответствии со всеми нормами Надлежащей производственной практики Управления по контролю за продуктами и лекарствами США.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно будет определяться врачом в соответствии со значимыми обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактическое вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и подобные.

Терапевтическую дозу соединения по данному изобретению можно варьировать в соответствии с, например, конкретным применением, для которого проводится лечение, способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и решением назначающего врача. Дозу или концентрацию соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции можно варьировать в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность), и путь введения. Например, соединения по данному изобретению можно обеспечивать в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 мас./об.% соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав наполнителя и путь его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости доза-эффект, полученных из тест-систем *in vitro* или моделей на животных.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, капсулы, пилюли или другие пероральные лекарственные формы, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой предварительной композиции, содержащей однородную смесь соедине-

ния по данному изобретению. При назывании этих предварительных композиций однородными активный ингредиент типично диспергирован равномерно по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты или иным образом введены в сочетание с целью обеспечить лекарственную форму, обеспечивающую преимущество длительного действия. Например, таблетка или пилюля может включать компонент внутренней дозы и внешней дозы, при этом последний находится в форме оболочки над первым. Эти два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в целостности в двенадцатиперстную кишку или замедляться в высвобождении. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно применять различные материалы, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по данному изобретению можно вводить для введения перорально или путем инъекции, включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, масло кокосового ореха или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические основы.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать пригодные фармацевтически приемлемые наполнители, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или носовым дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть соединено с маской для лица, палаткой или дыхательным аппаратом с перемежающимся положительным давлением. Композиции на основе раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Местные составы могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина Vaseline® (вазелина) и подобных. Композиции носителей кремов могут быть основаны на воде в сочетании с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть приготовлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в сочетании с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и подобные. В некоторых вариантах осуществления местные составы содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2, или по меньшей мере около 5 мас.% соединения по данному изобретению. Местные составы можно подходящим образом упаковывать в тубики по, например, 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного симптома, например, псориаза или другого кожного состояния.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, назначения введения, такого как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и подобного. В терапевтических применениях композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или, по крайней мере, частичной остановки симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подвергаемого лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и подобные.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующему фильтрованию. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть, или лиофилизированными, при этом лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. pH составов соединения типично будет составлять между 3 и 11, более предпочтительно от 5 до 9, и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Будет понятно, что применение некоторых из вышеперечисленных наполнителей, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическую дозу соединения по данному изобретению можно варьировать в соответствии с, например, конкретным применением, для которого проводится лечение, способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и решением назначающего врача. Долю или концентрацию соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции можно варьировать в зависимости от ряда

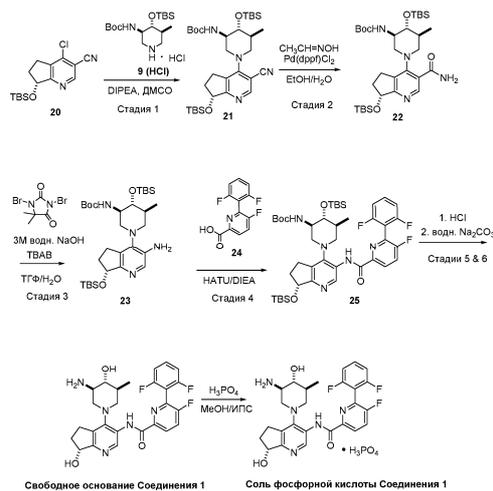
факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность), и путь введения. Например, соединения по данному изобретению можно обеспечивать в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 мас./об.% соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав наполнителя и путь его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости доза-эффект, полученных из тест-систем *in vitro* или моделей на животных.

Понятно, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, могут также обеспечиваться в комбинации в одном варианте осуществления (тогда как подразумевается, что варианты осуществления подлежат объединению, как если бы были записаны в множественной зависимой форме). И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть обеспечены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Изобретение будет описано более подробно посредством конкретных примеров. Следующие Примеры предоставлены в иллюстративных целях, и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области легко узнают множество не критических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы с получением практически тех же результатов.

Примеры

Пример 1. Асимметрический синтез соли фосфорной кислоты N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпипридин-2-карбоксамид



Стадия 1. Синтез трет-бутил [(3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-((7R)-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-3-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (21).

К перемешиваемому раствору (7R)-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (20) (см. пример 5, 54,0 г, 173 ммоль) (99,2% чистоты по ВЭЖХ) в безводном диметилсульфоксиде (ДМСО, 162 мл) в круглодонной колбе емкостью 1 л добавили трет-бутил ((3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата гидрохлорид (9 (HCl)) (см. патент США с номером публикации 2014/0200227, пара [0769], 70,0 г, 182,0 ммоль, 1,05 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (DIEA, 121 мл, 694 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C (масляная баня) в течение 6 ч. Когда ЖХМС и ВЭЖХ показали завершение реакции ($\geq 98,5\%$ степень превращения), реакционную смесь охладили до комнатной температуры с помощью водяной бани, разбавили водой (400 мл), экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (ТБМЭ) дважды (700 и 400 мл). Органические слои промыли солевым раствором (500 мл), высушили над $MgSO_4$, профильтровали для удаления осушителя и концентрировали в вакууме. Остаток очистили фильтрующей хроматографией (колонна с 330 г силикагеля; элюирование с помощью 5% EtOAc/гексаны в течение 4 мин, затем 25% EtOAc/гексаны в течение 6 мин с получением целевого продукта, трет-бутил [(3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-((7R)-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-3-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (21) (100,6 г, 98,1% чистоты по ВЭЖХ, выход 92%) в виде белого с желтоватым оттенком твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 6,75 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,01 (dd, J=6,9, 5,2 Гц, 1H), 3,61 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,52 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,23 (t, J=9,5 Гц, 1H), 3,02 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,84 (t, J=12,5 Гц, 1H), 2,74 (dt, J=15,2, 7,6 Гц, 1H), 2,32 (td, J=12,9, 8,0 Гц, 1H), 1,82 (ddd,

$J=13,3, 8,1, 4,3$ Гц, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,94 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 6H), 0,06 (s, 3H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 617,4 ($C_{32}H_{57}N_4O_4Si_2$, (M+H)⁺).

Стадия 2. Синтез трет-бутил ((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(аминокарбонил)-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (22).

К перемешиваемому раствору трет-бутил [(3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-((7R)-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-3-циано-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил]карбамата (21) (65,0 г, 105 ммоль) в этаноле (195 мл) в круглодонной колбе емкостью 2 л добавили [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (Pd(dppf)₂Cl₂ в комплексе с дихлорметаном (1:1); 1,721 г, 2,107 ммоль, 0,02 экв.), ацетальдоксим (32,8 мл, 527 ммоль, 5,0 экв.), и воду (65 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь трижды дегазировали и повторно насыщали N₂, затем нагревали с обратным холодильником (масляная баня; температура около 90°C) в течение 6 ч. Добавили дополнительное количество ацетальдоксима (32,8 мл, 527 ммоль, 5,0 экв.). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (масляная баня; температура около 90°C) в течение еще 16 ч. Когда ЖХМС и ВЭЖХ показали завершение реакции ($\geq 96,5\%$ степень превращения), на горячую реакционную смесь подействовали водой (390 мл) с последующим постепенным охлаждением до комнатной температуры. Полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин перед выделением фильтрованием. Влажный осадок на фильтре промыли водой (3×100 мл) с последующим повторным диспергированием в смеси ацетонитрила и воды (400 мл; ацетонитрил к воде: 1 к 3 по объему). Твердое вещество собрали фильтрованием, промыли водой (3×100 мл) и высушили в вакууме бытовой системы при комнатной температуре в течение ночи с получением целевого продукта, трет-бутил ((3R,4R,5S)-1-((1R)-3-(аминокарбонил)-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (22), в виде светло-коричневого порошка, который сразу использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,66 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J=6,8, 4,7$ Гц, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 3H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,82 (t, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,35 (dt, $J=12,3, 6,0$ Гц, 1H), 1,84 (dt, $J=13,1, 6,6$ Гц, 1H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,90 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H); ЖХМС (EI) m/z 635,4 ($C_{32}H_{59}N_4O_5Si_2$, (M+H)⁺).

Стадия 3. Синтез трет-бутил ((3R,4R,S)-1-(3-амино-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (23).

К перемешиваемому раствору трет-бутил ((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(аминокарбонил)-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (22) (66,9 г, 105 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 470,0 мл) в трехгорлой круглодонной колбе емкостью 2 л при 0°C добавили тетра-N-бутиламмония бромид (34,30 г, 105,4 ммоль, 1,0 экв.) и раствор 3,0 М гидроксида натрия в воде (158,0 мл, 474,1 ммоль, 4,5 экв.), затем добавили порциями 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (21,52 г, 73,75 ммоль, 0,7 экв.) в течение 44 мин с контролем температуры реакции от 5 до 10°C. Полученный темно-коричневый раствор перемешивали при от 5 до 10°C в течение дополнительных 20 мин. Когда ЖХМС показала завершение реакции, реакционную смесь разбавили МТБЭ (100 мл), погасили 10% водным раствором Na₂S₂O₃ (300 мл) и вод (200 мл). Две фазы разделили, и водную фазу экстрагировали МТБЭ (2×600 мл). Объединенные органические слои промыли водой (500 мл), высушили над MgSO₄, профильтровали для удаления осушителя и концентрировали в вакууме с получением технического продукта в виде коричневого мыльного твердого вещества (63,7 г). Технический продукт очистили фильтрующей хроматографией (колонна с 330 г силикагеля; элюирование с помощью 20% EtOAc/гексаны в течение 6 мин, затем 45% EtOAc/гексаны в течение 8 мин, с последующей перекристаллизацией из гептана (180 мл) с получением целевого продукта, трет-бутил ((3R,4R,5S)-1-(3-амино-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (23) (46,2 г, 100,0% чистоты по ВЭЖХ, 72% выход по двум стадиям) в виде белого с желтоватым оттенком твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО₆) δ 7,80 (s, 1H), 6,61 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,88 (dd, $J=6,8, 3,6$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,52 (td, $J=9,8, 4,6$ Гц, 1H), 3,14 (t, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,04-2,84 (m, 3H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,23 (dq, $J=13,2, 6,9$ Гц, 1H), 1,79 (dq, $J=12,6, 4,4$ Гц, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,89 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,85 (s, 18H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), -0,00 (s, 3H); ЖХМС (EI) m/z 607,4 ($C_{31}H_{59}N_4O_4Si_2$, (M+H)⁺).

Стадия 4. Синтез трет-бутил {(3R,4R,5S)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-[(7R)-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-3-([6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбонил)амино]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил}карбамата (25).

К перемешиваемому раствору трет-бутил ((3R,4R,5S)-1-(3-амино-7-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)-4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (23) (100,0 г, 164,8 ммоль) и 6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (24) (см. патент США номер 2014/0200227, пара [0625] 50,05 г, 197,7 ммоль, 1,2 экв.) в безводном N,N-диметилформамиде (DMFA, 320,0 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (DIEA, 137,8 мл, 790,8 ммоль, 4,8 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин на реакционную смесь подействовали N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфатом (НАТУ, 150,3 г, 395,4 ммоль, 2,4 экв.) порциями с контролем температуры от 15 до 30°C. Затем реакционную смесь пе-

ремешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Когда ЖХМС и ВЭЖХ показали завершение реакции, реакционную смесь отфильтровали в воду (1300 мл) при перемешивании. Полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Твердое вещество собрали фильтрованием и промыли смесью 50% ацетонитрила и воды (50% по объему; 2×200 мл). Затем на влажное твердое вещество подействовали ацетонитрилом (420 мл) и полученную взвесь нагревали при 70°C до образования прозрачного раствора. К раствору медленно добавили воду (320 мл) при 70°C и полученную смесь постепенно охладили до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество собрали фильтрованием, промыли смесью ацетонитрила и воды (50% по объему; 320 мл) и высушили в вакуумной печи при 50°C в течение ночи с получением целевого продукта, трет-бутил $\{(3R,4R,5S)-4-[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}-1-[(7R)-7-[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}-3-([\text{6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}]\text{карбонил})\text{амино}-6,7\text{-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил}-5\text{-метилпиперидин-3-ил}\}\text{карбамата (25)}$ (131,8 г, 99,7% чистоты по ВЭЖХ, выход 95%) в виде белого порошка.

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMCO_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,36 (dd, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 8,19 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,67-7,55 (m, 1H), 7,27 (t, J=8,5 Гц, 3H), 6,46 (d, J=9, 6 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=6,8, 4,2 Гц, 1H), 3,40 (dd, J=9,3, 5,9 Гц, 1H), 3,05 (t, J=9,4 Гц, 2H), 2,93 (t, J=10,8 Гц, 4H), 2,82 (dt, J=15,8, 8,1 Гц, 1H), 2,56 (t, J=11,7 Гц, 1H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 0H), 1,32 (s, 9H), 0,87 (s, 11H), 0,84 (s, 9H), 0,71 (d, J=6,5 Гц, 4H), 0,14 (s, 4H), 0,07 (s, 3H), 0,04 (s, 4H), 0,01 (s, 3H); ЖХМС (EI) m/z 842,4 ($\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}_2$, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Стадия 5. Синтез N- $\{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3\text{-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил}]-7\text{-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-ил}\}-6-(2,6\text{-дифторфенил})-5\text{-фторпиридин-2-карбоксамида}$ с двумя молекулами соляной кислоты (соль соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты).

Раствор 4,0 М хлороводорода в 1,4-диоксане (13,9 л, 55600 ммоль, 15,0 экв.) добавили во взвесь трет-бутил $\{(3R,4R,5S)-4-[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}-1-[(7R)-7-[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}-3-([\text{6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-ил}]\text{карбонил})\text{амино}-6,7\text{-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил}-5\text{-метилпиперидин-3-ил}\}\text{карбамата (25)}$ (3121,0 г, 3706,0 ммоль) в метаноле (19,5 л) при комнатной температуре. Во время добавления раствора HCl в 1,4-диоксане внутренняя температура возросла от 17,3 до 36,8°C. Полученный светло-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч и твердое вещество (соль 2 HCl) начало осаждаться из раствора в течение 2 ч. Когда ЖХМС и ВЭЖХ показали окончание реакции, твердое вещество собрали фильтрованием, промыли гептаном (5 л), и высушили на фильтре под вакуумом в течение ночи с получением целевого продукта, N- $\{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3\text{-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил}]-7\text{-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-ил}\}-6-(2,6\text{-дифторфенил})-5\text{-фторпиридин-2-карбоксамида дигидрохлорида}$ (соль соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты) (2150,0 г, 99,1% чистоты по ВЭЖХ, 98% выход) в виде белого порошка. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMCO_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,36 (dd, J=8,7, 4,1 Гц, 1H), 8,22 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (ddd, J=15,1, 8,5, 6,7 Гц, 1H), 7,34 (t, J=8,1 Гц, 2H), 5,27 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,02 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3,44 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3,29 (t, J=12,2 Гц, 1H), 3,13 (q, J=8,5, 7,4 Гц, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,77 (t, J=12,3 Гц, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 1,95 (dq, J=14,9, 7,7, 7,2 Гц, 1H), 1,66-1,50 (m, 1H), 0,70 (d, J=6,5 Гц, 3H); ЖХМС (EI) m/z 514,2 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Стадия 6. Синтез N- $\{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3\text{-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил}]-7\text{-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-ил}\}-6-(2,6\text{-дифторфенил})-5\text{-фторпиридин-2-карбоксамида}$ (свободного основания соединения 1).

Собрали стеклянный реактор емкостью 200 л с верхнеприводной мешалкой, обратным холодильником, термодарой, капельной воронкой и входом для азота и, аппарат продули азотом. В реактор загрузили карбонат натрия (18,264 г) и питьевую воду (86,2 л) и перемешивали в течение около 50 минут до получения раствора. В реактор загрузили метилхлорид (107,8 л). В реактор загрузили N- $\{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3\text{-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил}]-7\text{-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-ил}\}-6-(2,6\text{-дифторфенил})-5\text{-фторпиридин-2-карбоксамида дигидрохлорид}$ (соль с двумя молекулами соляной кислоты соединения 1) (4300 г) в течение около 27 мин, поддерживая температуру около 27°C и реакционную смесь перемешивали при около 23°C в течение около 22 ч до получения прозрачного раствора. Фазы разделили и водную фазу экстрагировали метилхлоридом (26,9 л). Объединенные органические фазы промыли дважды питьевой водой (26,9 л на каждую промывку) и концентрировали при пониженном давлении при около 54°C с получением целевого продукта, N- $\{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3\text{-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил}]-7\text{-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-ил}\}-6-(2,6\text{-дифторфенил})-5\text{-фторпиридин-2-карбоксамида}$ (свободного основания соединения 1, 3838 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое сразу использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (EI) m/z 514,2 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Стадия 7. Синтез N- $\{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3\text{-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил}]-7\text{-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-ил}\}-6-(2,6\text{-дифторфенил})-5\text{-фторпиридин-2-карбоксамида}$ с фосфорной кислотой (соли фосфорной кислоты соединения 1).

Собрали стеклянный реактор емкостью 100 л с верхнеприводной мешалкой, обратным холодильником, термодарой, капельной воронкой и входом для азота, и аппарат продули азотом. Отдельно пригото-

вили раствор фосфорной кислоты тщательным смешиванием водного раствора 85% H_3PO_4 (980 г) и 2-пропанола (ИПС, 5,7 л) при комнатной температуре. Раствор фосфорной кислоты профильтровали через очищающий встроенный фильтр. Отдельно через очищающий встроенный фильтр профильтровали метанол (19,0 л), очищенную согласно требованиям фармакопеи США воду (1,9 л) и 2-пропанол. Профильтрованный метанол (19,0 л), N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид (свободное основание соединения 1) (3800 г), профильтрованную очищенную согласно требованиям фармакопеи США воду (1,9 л), и профильтрованный 2-пропанол (15,2 л) последовательно загрузили в реактор. Реакционную смесь нагрели до около 56°C. Профильтрованный раствор фосфорной кислоты (5,8 л) загрузили в реактор в течение около 45 мин, поддерживая температуру около 59°C. Емкость промыли профильтрованным 2-пропанолом (5,8 л) в реакционную смесь, поддерживая температуру около 62°C. Загрузили профильтрованный 2-пропанол (15,2 л), поддерживая температуру около 58°C, и реакционную смесь перемешивали при около 57°C в течение около 1,5 ч. Реакционную смесь охладили до около 26°C и перемешивали при около 17°C в течение около 3,5 ч. Реакционную смесь отфильтровали и осадок на фильтре промыли последовательно профильтрованным 2-пропанолом (22,8 л) и профильтрованным гептаном (полученным отдельно фильтрованием 22,8 л гептана через очищающий встроенный фильтр). Продукт высушили на фильтре и затем высушили при пониженном давлении при 20-54°C с получением целевого продукта, соли фосфорной кислоты N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид (соли фосфорной кислоты соединения 1) (3 952 г, > 99,0% чистоты по ВЭЖХ, выход 87,3%) в виде от белого до белого с желтоватым оттенком кристаллического твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO_6$) δ 10,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,38 (dd, J=8,7, 4,1 Гц, 1H), 8,20 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,66 (ddd, J=15,2, 8,4, 6,7 Гц, 1H), 7,32 (t, J=8,6 Гц, 2H), 7,19 (s, 2H), 4,82 (dd, J=6,9, 4,5 Гц, 1H), 3,22 (d, J=6,9 Гц, 1H), 3,18-2,99 (m, 3H), 2,87 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,59 (t, J=11,5 Гц, 1H), 2,27 (dt, J=13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,92-1,74 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 1H), 0,70 (d, J=6,5 Гц, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMCO_6$) δ 163,1, 160,5, 159,5 (dd, J_{CF} =249,4, 6,6 Hz), 159,0 (d, J_{CF} =261,8 Hz), 146,0 (d, J_{CF} =4,2), 144,6, 136,1 (J_{CF} =18,6), 140,8, 132,8 (t, J_{CF} =10,6 Hz), 130,6, 128,5, 126,2 (d, J_{CF} =20,5), 125,4 (d, J_{CF} =6,4), 112,4 (d, J_{CF} =20,8 Hz), 110,7 (td, J_{CF} =19,5, 3,6 Hz), 74,9, 72,8, 55,7, 54,0, 52,4, 37,7, 33,1, 26,9, 14,4 м.д.; ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMCO_6$) δ -117,26 (m, 1F), -113,77 (m, 2F) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 514,2 ($C_{26}H_{29}F_3N_5O_3$, (M+H) $^+$).

Результаты количественного элементного микроанализа на углерод, водород и азот соли фосфорной кислоты соединения 1 соответствуют предполагаемой брутто-формуле ($C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$). Anal. Вычислено для $C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$: C, 51,07; H, 4,78; N, 11,45. Найдено: C, 51,16; H, 4,70; N, 11,56.

Пример 2. Рентгеновская порошковая дифрактометрия (ПРД) формы I соли фосфорной кислоты соединения 1.

Форму I кристаллической соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид (см. пример 1, стадия 7) охарактеризовали методом ПРД. Рентгеновскую порошковую дифрактометрию (ПРД) получили с порошкового дифрактометра Rigaku MiniFlex X-ray Powder Diffractometer (ПРД). Общие методики эксперимента для ПРД были следующими: (1) рентгеновское излучение из меди при 1,054056 Å с фильтром K_{β} ; (2) питание для рентгеновского излучения 30 кВ, 15 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для ПРД были следующими: начальный угол 3°; конечный угол 45°; шаг 0,02° и скорость сканирования 2°/мин. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 1, а данные ПРД приведены в табл. 1.

Таблица 1

Данные ПРД формы I

2-тета (°)	Высота	Н%
4,6	1078	100
8,7	52	4,8
9,4	377	35
12,5	160	14,8
13,1	926	85,9
14,0	62	5,8
16,2	937	86,9
17,4	534	49,6
17,9	717	66,5
18,8	708	65,7
19,4	616	57,1
20,3	199	18,5
21,1	960	89,1
22,3	294	27,3
23,0	700	65
24,8	746	69,3
25,2	315	29,2
25,8	109	10,1
26,4	364	33,8
27,6	165	15,3
28,9	84	7,8
29,4	92	8,6
30,2	136	12,6
30,7	77	7,2
33,3	99	9,2
34,1	165	15,3
34,9	168	15,5
35,5	199	18,5
36,0	56	5,2
37,0	49	4,5
37,6	64	5,9
38,2	246	22,8
38,6	80	7,4
39,8	67	6,3
40,1	64	5,9
40,9	66	6,2
41,7	119	11
42,1	84	7,8
43,7	82	7,6
43,9	43	4

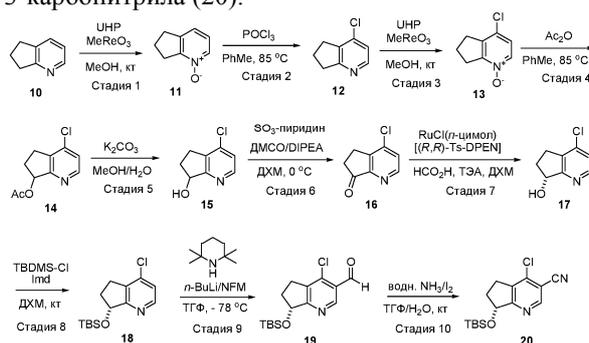
Пример 3. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) соли фосфорной кислоты соединения I (форма I).

Кристаллическое твердое вещество, соль фосфорной кислоты N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид, (см. пример 1, стадия 7) охарактеризовали методом ДСК. ДСК получили с прибора дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q200, с автодозатором. Условия прибора ДСК были следующими: 30-350°C при 10°C/мин; алюминиевая чашка и крышка для образцов типа Tzero и поток газообразного азота при 50 мл/мин. Термограмма ДСК представлена на фиг. 2. Термограмма ДСК показала основное эндотермическое явление (считающееся плавлением/разложением) при начальной температуре 238,8°C с пиковой температурой 247,1°C, и небольшое эндотермическое явление при температуре начала 193,1°C с пиковой температурой при 198,4°C. Несколько навесок формы I охарактеризовали по ДСК, при этом каждая имеет термограмму с основным эндотермическим пиком, имеющим место в диапазоне от 249,7 до 254,7°C.

Пример 4. Термогравиметрический анализ (ТГА) соли фосфорной кислоты соединения I (форма I).

Кристаллическое твердое вещество, соль фосфорной кислоты N-{(1R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид, (см. пример 1, стадия 7) охарактеризовали методом ТГА. ТГА получили с термогравиметрического анализатора TA Instrument Thermogravimetric Analyzer, модель Q500. Общие условия эксперимента для ТГА были: линейное изменение от 20°C до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, расход газа 40 мл/мин с последующим балансом потока продувки; поток продувки образца при 60 мл/мин; платиновая чашка для образца. Термограмма ТГА представлена на фиг. 3. Наблюдалась потеря массы около 2% ниже 200°C, и считается, что она связана с потерей влаги и остатков растворителей. Провели анализ по Карлу Фишеру различных синтетических порций формы I, при этом каждый эксперимент показывал содержание воды в диапазоне 1,40-1,50%, что указывает на то, что форма I может представлять собой гидрат, такой как полугидрат.

Пример 5. Асимметрический синтез (1R)-1-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-карбонитрила (20).



Стадия 1. 6,7-Дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-1-оксид (11)



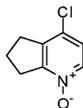
К смеси 6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридина (10) (10,0 г, 83,9 ммоль) в метаноле (50 мл) добавили аддукт пероксид мочевины (UHP, 24 г, 250 ммоль, 3,0 экв.) и метилтриоксорений(VII) (80 мг, 0,3 ммоль, 0,0036 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с последующим концентрированием при пониженном давлении для удаления метанола. После того, как перестал наблюдаться отгон, добавили метиленхлорид (100 мл) и продолжили концентрирование. На полученный остаток действовали метиленхлоридом (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Твердое вещество отфильтровали и экстрагировали метиленхлоридом 3 раза (3×50 мл). Объединенные фильтраты высушили безводным сульфатом натрия (Na₂SO₄) и бисульфитом натрия (NaHSO₃) с последующим фильтрованием через слой силикагеля (SiO₂). Слой промыли 10% MeOH в CH₂CH₂ (100 мл) 3 раза. Объединенные фильтраты концентрировали с получением целевого продукта, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-1-оксида (11, 11,5 г, выход 99%) в виде белого с желтоватым оттенком твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для 11: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,15 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,00 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,16 (m, 2H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 136 (C₈H₉NO, (M+H)⁺).

Стадия 2. 4-Хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин (12)



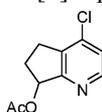
6,7-Дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-1-оксид (11, 12,0 г, 84,3 ммоль) медленно добавили в хлорид фосфора (POCl₃, 24 мл, 250 ммоль, 3,0 экв.) и толуол (48 мл) при 80-85 °C (внутренняя температура) с количеством около 0,2 г на каждую порцию в течение 2 ч. После завершения добавления реакционную смесь продолжали перемешивать при 80-85 °C (внутренняя температура) в течение 3 ч. Избыточное количество POCl₃ и толуола удалили при пониженном давлении при 60 °C. Полученный остаток затем вылили в охлажденную смесь льда (50 г) и насыщенного водного раствора карбоната натрия (Na₂CO₃, 50 мл). pH смеси довели до 8 с помощью 25% водного раствора гидроксида натрия (NaOH, около 30 мл). Смесь затем экстрагировали метиленхлоридом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄ и профильтровали через слой силикагеля (SiO₂, 36 г) и угля (6 г, сверху силикагеля). Слой промывали этилацетатом (4×100 мл) до тех пор, пока целевой продукт не перестал выходить из слоя силикагеля. Объединенные фильтраты затем концентрировали при пониженном давлении с получением технического целевого продукта (12, 10,93 г). К смеси технического 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридина (12, 10,7 г, 69,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили 3-хлорбензойную кислоту (11 г, 73 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре до растворения 3-хлорбензойной кислоты. Смесь концентрировали при пониженном давлении с образованием технической соли в виде твердого вещества, на которое действовали гексанами (32 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Твердое вещество собрали фильтрованием, промыли гексанами (2×32 мл). Дополнительное количество твердого вещества собрали из фильтратов. Объединенное влажное твердое вещество (около 18 г) растворили в метиленхлориде (100 мл), и на него действовали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (2×20 мл). Водные слои снова экстрагировали метиленхлоридом (50 мл). Объединенные органические экстракты высушили безводным Na₂SO₄, профильтровали и концентрировали с получением очищенного целевого продукта, 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридина (12, 7,1 г) в виде темного масла. Для 12: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J=3,0 Гц, 1H), 3,06 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,98 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,12 (m, 2H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 154/156 (C₈H₈ClN, (M+H)⁺).

Стадия 3. 4-Хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-1-оксид (13)



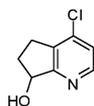
К смеси 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (12, 100,0 г, 618,4 ммоль) в метаноле (500 мл) добавили аддукт пероксид мочевины (УНР, 1,5 экв., 87,3 г, 928 ммоль, 1,5 экв.) и метилтриоксосорений(VII) (925 мг, 3,71 ммоль, 0,006 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола. Добавили метиленхлорид (500 мл) и продолжили концентрирование. На полученный остаток подействовали метиленхлоридом (500 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровали и экстрагировали метиленхлоридом (4×500 мл). Объединенные фильтраты высушили безводным сульфатом натрия (Na₂SO₄) и бисульфитом натрия (NaHSO₃). Затем смесь профильтровали через слой силикагеля (SiO₂, 180 г) и активированного угля (10 г). Слой промыли 10% MeOH в CH₂CH₂ (500 мл) 3 раза. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта, 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-1-оксида (13, 104 г) в виде белого с желтоватым оттенком твердого вещества. Для 13: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,04 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=6,0 Гц, 1H), 2,98. (m, 4H), 2,08 (m, 2H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 170/172 (C₈H₈ClNO, (M+H)⁺).

Стадия 4. 4-Хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (14)



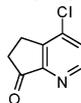
4-Хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-1-оксид (13) (65,0 г, 340 ммоль) добавили к смеси уксусного ангидрида (Ac₂O, 98 мл, 1000 ммоль) и толуола (325 мл) порциями (6 г на каждую порцию) при 80-85°C в течение 1 ч. После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 80-85°C в течение 3 ч. Когда окончание реакции было показано по ЖХМС и/или ВЭЖХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления уксусного ангидрида и толуола. Полученный технический целевой продукт, 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетат (14), использовали сразу в последующей реакции без дополнительной очистки. Для 14: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,14. (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (m, 1H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 212/214 (C₁₀H₁₀ClNO₂, (M+H)⁺).

Стадия 5. 4-Хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол (15)



К смеси 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-илацетата (14,73 г, 340 ммоль, полученного из предыдущей стадии) в MeOH (130 мл) и воде (130 мл) добавили карбонат калия (K₂CO₃, 130 г, 920 ммоль) при 0°C. Полученную смесь постепенно прогрели до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола. Осажденное твердое вещество собрали фильтрованием, промыли водой (3×100 мл), и высушили с получением первой порции технического продукта (15). Водные слои экстрагировали ДХМ (3×300 мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и концентрировали с получением второй порции технического продукта (15). Технический целевой продукт, 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол (15, 61,9 г, выход 93% по 2 стадиям), полученный из двух порций в виде темно-коричневого масла, сразу использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Для 15: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,26. (t, J=3,0 Гц, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,09 (m, 1H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 170/172 (C₈H₈ClNO, (M+H)⁺).

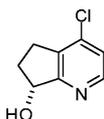
Стадия 6. 4-Хлор-5Н-циклопента[b]пиридин-7(6H)-он (16)



К раствору 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ола (15, 110,3 г, 650,32 ммоль) в метиленхлориде (800 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (339,5 г, 2627,0 ммоль) при комнатной температуре. После охлаждения смеси до 0°C добавили по каплям пиридин-триоксид серы (1:1) (200,0 г, 1256,6 ммоль) в диметилсульфоксиде (ДМСО, 800 г) в течение 35 мин и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Ход реакции мониторили по ВЭЖХ, и оставалось около 30% исходного вещества 15. Добавили дополнительные количества пиридин-триоксида серы (1:1) (138 г, 866,8 ммоль) и N,N-

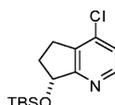
диизопропилэтиламина (79,8 г, 617 ммоль), и реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение еще 2 ч. К реакционной смеси добавили воду (1000 мл), и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метиленхлорида. Полученный остаток осторожно вылили в насыщенный водный NaHCO_3 (2000 мл). Твердое вещество собрали фильтрованием, промыли водой (2×200 мл) и высушили с получением первой порции технического целевого продукта (16). Водный фильтрат экстрагировали метиленхлоридом (2×200мл). Объединенные органические экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и концентрировали с получением второй порции технического целевого продукта (16). Объединенный технический целевой продукт очистили флэш-хроматографией на силикагеле (SiO_2 , с элюированием от 0 до 50% этилацетат/гексан) с получением целевого продукта, 4-хлор-5Н-циклопента[b]пиридин-7(6Н)-она (16, 87 г, 80% выход), в виде масла от желтого до коричневого цвета, которое затвердело при стоянии в вакууме. Для 16: ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,68 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,81 (m, 2H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 168/170 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}$, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Стадия 7. (R)-4-Хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол (11)



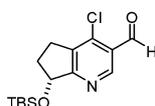
К раствору 4-хлор-5Н-циклопента[b]пиридин-7(6Н)-она (16, 138,0 г, 823,4 ммоль) и триэтиламина (ТЭА, 573,8 мл, 4117 ммоль) в метиленхлориде (1100 мл) добавили $\text{RuCl}(\text{п-цимол})[(\text{R},\text{R})\text{-Ts-DPEN}]$ (1,31 г, 2,06 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали, охладили до 5-10°C и перемешивали при 5-10°C в атмосфере азота. Затем к реакционной смеси медленно добавили муравьиную кислоту (155,3 мл, 4117 ммоль) при 7-14°C (внутренняя температура). После добавления реакционную смесь постепенно прогрели до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Когда ЖХ/МС и ВЭЖХ показали завершение реакции, реакционную смесь разбавили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (NaHCO_3) (1000 мл) и водой (1500 мл). Два слоя разделили, и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (3×500 мл). Органические слои объединили, высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и концентрировали с получением технического целевого продукта, (R)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ола (17, предполагаемый выход 100%) в виде масла от желтого до коричневого цвета, который сразу использовали для последующей реакции без дополнительной очистки. Для 17: ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO_6) δ 8,33 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,10 (m, 1H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 170/172 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}$, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Стадия 8. (R)-7-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин (18)



К перемешиваемому раствору (R)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ола (17, 172,25 г, 1015,6 ммоль) в безводном метиленхлориде (2500 мл) добавили трет-бутилдиметилсилилхлорид (172,25 г, 1015,6 ммоль) и 1Н-имидазол (101,3 г, 1472 ммоль) при 0-5°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда ЖХ/МС и ВЭЖХ показали завершение реакции, реакционную смесь разбавили водой (1000 мл). Два слоя разделили, и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (3×500 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и концентрировали с получением технического целевого продукта (18). Очисткой технического продукта хроматографией на силикагеле (SiO_2 , элюирование с помощью 0-10% этилацетата в гексанах) получили целевой продукт, (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин (18, 253,0 г, выход 87,8% по 2 стадиям) в виде масла от желтого до коричневого цвета. Для 18: ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,36 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,16 (s, 3H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 284/286 ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNOSi}$, $(\text{M}+\text{H})^+$).

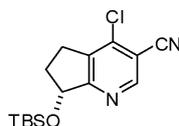
Стадия 9. (R)-7-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбальдегид (19)



К перемешиваемому раствору 2,2,6,6-тетраметил-пиперидина (63,0 г, 446 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ, 680 мл) при от -24°C до -50°C добавили раствор 2,5 М н-бутиллития в гексане (180 мл, 450 ммоль). Полученную смесь прогрели до > -32°C и перемешивали при от -32°C до 0°C в течение 30 мин и затем охладили до -78°C (внешняя баня). К охлажденной, как описано выше, смеси добавили по каплям (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин

(18, 106,0 г, 373 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (380 мл) при от -74°C до -76°C (внутренняя температура). После перемешивания полученного темно-коричневого раствора при -74°C (внутренняя температура) в течение 90 мин добавили безводный N,N-диметилформамид (ДМФА, 130 г, 1129 ммоль), а внутреннюю температуру во время добавления поддерживали при от -76°C до -70°C . Полученную реакционную смесь продолжали перемешивать при от -74°C до -72°C в течение 2 ч с последующим разбавлением 1 N водным раствором HCl (500 мл) и водой (500 мл). Две фазы разделили и водную фазу экстрагировали МТБЭ (2×250 мл). Объединенные органические фазы промыли солевым раствором (2×250 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением технического продукта (19). Очисткой технического продукта хроматографией на силикагеле (SiO_2 , элюирование с помощью 0-8% этилацетат в гексане) получили целевой продукт, (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбальдегид (19, 110,7 г, выход 94%), в виде масла от желтого до коричневого цвета. Для 19: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,4 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,16 (s, 3H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 312/314 ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2\text{Si}$, (M+H) $^+$).

Стадия 10. (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (20)



К перемешиваемому раствору (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбальдегида (19, 91,3 г, 292 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 700 мл) при комнатной температуре добавили раствор аммиака в воде 14,8 М (350 мл, 5950 ммоль) и йод (I_2 , 80,0 г, 315 ммоль) на бане лед-вода (внутреннюю температуру контролировали на уровне от 16°C до 22°C). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч с последующим разбавлением 10% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2500 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта, (R)-7-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (20, 89,9 г, выход 98%) в виде масла от желтого до коричневого цвета. Для 20: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,18 (s, 3H) м.д.; ЖХМС (EI) m/z 309/311 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OSi}$, (M+H) $^+$).

Пример 6. Изучение стабильности формы I соли фосфорной кислоты соединения 1.

Солевою форму I фосфорной кислоты соединения 1 подвергли воздействию различных условий окружающей среды для оценки стабильности. Результаты представлены в табл. 2 ниже. Как видно из данных, форма I обладает высокой стабильностью даже в присутствии тепла и влаги. Только нагрев при 210°C показал возможное превращение в другую твердую форму, но превращение было обратимым при воздействии $40^{\circ}\text{C}/75\%$ относительной влажности в течение 4 дней.

Таблица 2

Условия	Кристаллическая форма (ПРД)
Суспензия в 0,5% метилцеллюлозы в воде	Форма I
$40^{\circ}\text{C}/75\%$ отн. влажн. в течение 1 недели	Форма I
вакуумная сушка при 50°C в течение 1 дня	Форма I
вакуумная сушка при 100°C в течение 1 дня	Форма I
вакуумная сушка при 210°C в течение 20 мин	Не Форма I
вакуумная сушка при 210°C и затем $40^{\circ}\text{C}/75\%$ отн. вл. в течение 4 недель	Форма I

Пример 8. Получение формы I соли фосфорной кислоты соединения 1.

Процедура А-изопропанол.

К раствору соединения 1 (25,68 мг, 0,05 ммоль) в изопропаноле (0,5 мл) добавили 0,056 мл 0,1 М раствора фосфорной кислоты (0,12 ммоль, 1,12 экв.) в изопропаноле. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученный осадок собрали фильтрованием, и осадок на фильтре высушили на воздухе с получением формы I.

Процедура В-ацетонитрил.

Соединение 1 (50,35 мг, 0,216 ммоль, 1 экв.) объединили с 0,1 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали в течение 2 мин с получением прозрачного раствора. К полученному раствору добавили 0,108 мл 1М раствора фосфорной кислоты (0,108 ммоль, 1,1 экв.) в изопропаноле с получением вязкой взвеси. Реакционную смесь нагрели до 78°C и перемешивали в течение 2 ч (примечание: взвесь), после чего реакционную смесь охладил до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученный осадок собрали фильтрованием, и осадок на фильтре высушили с получением формы I.

Титрование по Карлу Фишеру показало, что соль соединения 1, полученная из ацетонитрила, содержит около 1,419% воды.

Процедура С-этанол.

Соединение 1 (50,30 мг, 0,216 ммоль, 1 экв.) объединили с 1,2 мл этанола, и смесь перемешивали с получением прозрачного раствора. К полученному раствору добавили 0,108 мл 1М раствора фосфорной кислоты (0,108 ммоль, 1,1 экв.) в изопропанол с получением взвеси. Полученную реакционную смесь нагрели до 79°C и перемешивали до 2 ч, после чего реакционную смесь перемешивали при 81-83°C в течение 2 ч (примечание: взвесь). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученный осадок отделили фильтрованием и осадок на фильтре высушили с получением формы I (55 мг, 91,8%).

Процедура D-метанол.

Соединение 1 (50 мг, 0,216 ммоль, 1 экв.) объединили с 0,5 мл метанола с получением прозрачного раствора. К полученному раствору добавили 0,95 мл 1М раствора фосфорной кислоты (0,95 ммоль, 1,25 экв.) в изопропанол с получением вязкой взвеси. Добавили метанол (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего реакционную смесь нагрели до 78°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч (примечание: взвесь). Полученный осадок собрали фильтрованием и осадок на фильтре высушили с получением формы I (42,6 мг, 91,7%).

Стехиометрическое соотношение между свободным основанием соединения 1 и фосфорной кислотой определили по элементному анализу как 1:1. Элементный анализ: Вычислено для $C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$: С, 51,07; Н, 4,78; N, 11,45; Р, 5,07. Найдено: С, 49,23; Н, 4,57; N, 10,85; Р, 5,28.

Пример 9. Исследование стабильности формы I соли фосфорной кислоты соединения 1 в условиях фазового равновесия при 25°C и 50°C.

Были спланированы исследования фазового равновесия для получения информации о преобладающей кристаллической форме для идентификации фаз. Соль фосфорной кислоты соединения 1 (форма I) привели в равновесие в репрезентативной группе растворителей при 25±1°C (хлороформ, ДМФА, 1,4-диоксан, метанол и метанол/20% вода, 2-метоксиэтанол и 2-метоксиэтанол/20% вода, МІВК, ТГФ и ТГФ/20% вода, ацетон, n-BuOH и n-BuOH/20% вода, EtOH и EtOH/20% вода, изобутилацетат, 1-пропанол и 1-пропанол/20% вода, изопропанол, вода и МЕК) и 50±1°C (хлороформ, ДМФА, 1,4-диоксан, метанол и метанол/20% вода, 2-метоксиэтанол и 2-метоксиэтанол/20% вода, МІВК, ТГФ и ТГФ/20% вода, ацетон, n-BuOH и n-BuOH/20% вода, EtOH и EtOH/20% вода, EtOAc, этилформиат, 1-пропанол и 1-пропанол/20% вода, изопропанол, ИПС/MeOH/вода (1,73/0,79/0,08), ИПС/вода (3/2), вода) под контролем контроллера температуры ІКА® ETS-D5 и ІКА® RCT basic safety control.

К 3 мл растворителя или смеси растворителей (выбранных из списка для соответствующих температур) добавили фосфат соединения 1 (форма I) до получения мутного раствора, затем к мутному раствору добавили около 30 мг фосфата соединения 1 (форма I). Смесь перемешивали при 25±1°C или 50±1°C соответственно в течение 2-3 суток. Твердое вещество отфильтровали и анализировали методом ПРД. Материал представлял собой форму I для фазового равновесия при 25±1°C и 50±1°C во всех испытанных растворителях и смесях растворителей, которая является той же, что и исходное вещество фосфат соединения 1 (форма I).

Пример 10. Получение и определение характеристик формы II соли фосфорной кислоты соединения 1.

Насыщенный раствор фосфата соединения 1 формы I (полученной в примере 1, 20 мл) в ДМФА упарили на воздухе без перемешивания при 25±1°C с получением твердого вещества, которое охарактеризовали методами ПРД, ДСК и ТГА как форму II.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 7, а данные ПРД приведены в табл. 3.

Таблица 3

Данные ПРД формы II

2-тета (°)	Высота	Н%
4,7	2194	100
9,4	970	44,2
13,1	82	3,7
14,1	188	8,6
16,2	83	3,8
18,8	2026	92,4
19,2	171	7,8
21,2	446	20,3
22,3	107	4,9
23,0	123	5,6
24,8	305	13,9
26,4	99	4,5
26,7	139	6,3
27,6	113	5,1
28,4	83	3,8
29,0	29	1,3
29,4	40	1,8
30,2	184	8,4
33,3	322	14,7
34,1	135	6,2
34,9	264	12
38,2	136	6,2
38,8	48	2,2
39,8	85	3,9
43,3	166	7,6

Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 8 и отображает эндотермическое явление при около 249°C.

Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 9.

Пример 11. Получение и определение характеристик формы III соли фосфорной кислоты соединения 1.

20 мл насыщенного раствора фосфата соединения 1 (форма I) в ДМФА упарили на воздухе без перемешивания при $50 \pm 1^\circ\text{C}$ с получением твердого вещества, которое охарактеризовали методами ПРД, ДСК и ТГА как форму III.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 10, а данные ПРД приведены в табл. 4.

Таблица 4

Данные ПРД формы III

2-тета (°)	Высота	Н%
4,6	425	85,1
7,1	50	9,9
9,4	129	25,9
13,3	166	33,3
15,7	89	17,8
16,3	173	34,7
18,9	500	100
19,2	289	57,9
21,2	290	58
22,5	220	44,1
23,1	216	43,2
24,3	88	17,7
24,9	142	28,4
25,6	65	13,1
26,7	165	33,1
27,7	89	17,7
29,1	61	12,1
30,4	62	12,4
33,4	41	8,2
34,2	66	13,2
35,0	72	14,3
38,3	46	9,3
38,8	57	11,5
43,4	43	8,7

Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 11 и отображает эндотермическое явление при около 250°C.

Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 12.

Пример 12.

Получение и определение характеристик формы IV соли фосфорной кислоты соединения 1.

20 мл насыщенного раствора фосфата соединения 1 формы I в воде упарили на воздухе без перемешивания при $50 \pm 1^\circ\text{C}$ с получением твердого вещества, которое охарактеризовали методами ПРД, ДСК и ТГА как форму IV.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 13, а данные ПРД приведены в табл. 5.

Таблица 5

Данные ПРД формы IV

2-тета (°)	Высота	И%
4,1	81	62,1
4,9	52	39,9
6,9	45	34,7
7,4	63	48,3
8,0	37	28,6
11,0	44	34
12,8	38	29
13,3	96	73,9
16,4	130	100
17,7	78	59,4
18,1	88	67,1
18,6	102	77,8
19,0	55	42
19,8	118	90,1
20,6	42	32,3
21,4	114	87
22,6	46	35,5
23,3	81	62
25,0	61	46,8
26,7	46	35,5
35,7	26	20,2
38,4	27	20,3

Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 14 и отображает эндотермическое явление при около 245°C.

Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 15.

Пример 13. Получение и определение характеристик формы V соли фосфорной кислоты соединения 1.

100 мл насыщенного раствора фосфата соединения 1 в воде, полученного при 35°C, быстро охладили до 4-5°C и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч с получением тонкой взвеси, которую отфильтровали и высушили на воздухе в течение 1 ч. Твердое вещество определили как форму V фосфата соединения 1 и охарактеризовали методами ПРД, ДСК и ТГА.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 16, а данные ПРД приведены в табл. 6.

Таблица 6

Данные ПРД формы V

2-тета (°)	Высота	И%
4,2	50	8,5
5,5	53	9
7,3	301	51,4
9,3	75	12,8
10,2	46	7,8
10,9	316	53,9
11,9	50	8,5
12,7	72	12,4
13,1	148	25,2
14,7	84	14,4
16,4	479	81,8
17,5	159	27,2
18,1	232	39,6
18,5	586	100
19,8	531	90,6
20,6	88	15
21,2	102	17,3
22,6	244	41,6
23,1	91	15,5
23,8	81	13,9
24,7	120	20,6
26,1	252	43,1
26,7	161	27,5
30,5	116	19,7
30,8	61	10,5
31,8	69	11,8
35,1	86	14,6
35,5	65	11,2
37,3	104	17,7
37,7	65	11,1
39,7	53	9,1
44,2	51	8,7

Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 17.

Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 18.

Пример 14. Получение и определение характеристик формы VI соли фосфорной кислоты соединения 1.

К 150 мл воды добавили фосфат соединения 1 с получением взвеси, которую перемешивали в течение 2 ч с получением суспензии. Суспензию отфильтровали и фильтрат охладили до 4-5°C и выдержали

при 4-5°C в течение 3 суток. Суспензию отфильтровали с выделением кристаллического твердого вещества, которое охарактеризовали методами ПРД, ДСК и ТГА как форму VI.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 19, а данные ПРД приведены в табл. 7.

Таблица 7

Данные ПРД формы VI

2-тета (°)	Высота	И%
3,7	133	21,2
4,1	222	35,4
6,5	629	100
8,3	437	69,5
10,7	216	34,4
13,2	230	36,6
14,6	171	27,3
16,1	61	9,7
17,3	263	41,8
18,3	59	9,4
19,1	444	70,7
20,1	171	27,2
20,8	77	12,2
21,5	130	20,7
21,8	74	11,7
22,8	59	9,4
24,1	85	13,5
25,1	114	18,1
26,6	108	17,2
27,1	74	11,7
27,8	83	13,2
30,8	93	14,8
34,5	47	7,5
36,2	80	12,7
38,5	60	9,5
40,2	54	8,7
40,8	49	7,8
44,6	45	7,2

Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 20.

Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 21.

Пример 15. Исследование полиморфизма фосфата соединения 1 посредством добавления антирастворителя.

Приготовили насыщенные растворы фосфата соединения 1 путем добавления фосфата соединения 1 (форма I) к ДМФА, MeOH, MeOH/20% воды и ДМСО соответственно. Добавили антирастворитель для инициирования осаждения. В качестве антирастворителей выбрали МТБЭ, IPAc, EtOAc, MeCN, MIBK, MEK и толуол. Эксперименты, в которых не образовались какие-либо твердые частицы при добавлении антирастворителя, далее не исследовали.

При добавлении антирастворителя (см. табл. 8), идентифицировали форму I из MeOH/IPAc, MeOH/EtOAc, MeOH/MEK, водн. MeOH/MTBE, ДМСО/MeCN, ДМСО/IPAc и ДМСО/MEK. Форму II идентифицировали из MeOH/MeCN, водн. MeOH/MeCN и водн. MeOH/IPAc. Аморфную форму обнаружили из MeOH/TBMЭ и MeOH/MIBK.

Дифрактограмма ПРД для аморфного фосфата соединения 1 представлена на фиг. 23.

Таблица 8

Растворитель (мл)	Антирастворитель (мл)	Форма твердого состояния
DMFA (2 мл)	IPAc (8 мл)	н/д
DMFA (2 мл)	MTBE (8 мл)	н/д
MeOH (2 мл)	MTBE (8 мл)	аморфный
MeOH (2 мл)	IPAc (8 мл)	Форма I
MeOH (2 мл)	EtOAc (8 мл)	Форма I
MeOH (2 мл)	CH ₂ Cl ₂ (8 мл)	Прозрачный раствор
MeOH (2 мл)	MeCN (8 мл)	Форма II
MeOH (2 мл)	MIBK (8 мл)	аморфный
MeOH (2 мл)	MEK (8 мл)	Форма I
MeOH/20% воды (2 мл)	MeCN (8 мл)	Форма II
MeOH/20% воды (2 мл)	MTBE (8 мл)	Форма I
MeOH/20% воды (2 мл)	IPAc (8 мл)	Форма II
DMCO (0,5 мл)	MeCN (5 мл)	Форма I
DMCO (0,5 мл)	IPAc (5 мл)	Форма I
DMCO (0,5 мл)	MEK (5,5 мл)	Форма I
DMCO (0,5 мл)	Ацетон (8 мл)	н/д
DMCO (0,5 мл)	Толуол (6 мл)	н/д

Пример 16. Исследование полиморфизма фосфата соединения 1 посредством обратного добавления.

Приготовили насыщенные растворы фосфата соединения 1 в ДМФА, MeOH, MeOH/20% воды и ДМСО, приведенные в табл. 9, и добавили к большему объему смешивающегося антирастворителя (т.е. МТБЭ, IPAc, EtOAc, MeCN). Эксперименты, в которых не образовались какие-либо твердые частицы при добавлении к антирастворителю, далее не исследовали. Из большинства растворителей идентифицирова-

ли форму I, за исключением того, что форму II идентифицировали из MeOH/MeCN, водн. MeOH/MeCN и водн. MeOH/IPAc. Аморфное твердое вещество идентифицировали из MeOH/MTBE, MeOH/EtOAc и MeOH/MTBK.

Таблица 9

Растворитель (мл)	Антирастворитель (мл)	Форма твердого состояния
DMFA (2 мл)	IPAc (8 мл)	н/д
DMFA (2 мл)	MTBE (8 мл)	н/д
MeOH (2 мл)	MTBE (8 мл)	Аморфный
MeOH (2 мл)	IPAc (8 мл)	Форма I
MeOH (2 мл)	EtOAc (8 мл)	аморфный
MeOH (2 мл)	CH ₂ Cl ₂ (8 мл)	н/д
MeOH (2 мл)	MeCN (8 мл)	Форма II
MeOH (2 мл)	MTBK (8 мл)	Аморфный
MeOH (2 мл)	MEK (8 мл)	Форма I
MeOH/20% воды (2 мл)	MeCN (8 мл)	Форма II
MeOH/20% воды (2 мл)	MTBE (8 мл)	Форма I
MeOH/20% воды (2 мл)	IPAc (8 мл)	Форма II
DMCO (0,5 мл)	IPAc (5 мл)	Форма I
DMCO (0,5 мл)	MeCN (5 мл)	Форма I
DMCO (0,5 мл)	MEK (5,5 мл)	Форма I
DMCO (0,5 мл)	Ацетон (8 мл)	н/д
DMCO (0,5 мл)	Толуол (6 мл)	н/д

Пример 17. Исследование фосфата соединения 1 посредством быстрого охлаждения.

Насыщенные растворы фосфата соединения 1, приготовленные при 35°C, подвергли быстрому охлаждению до около от -20°C до -25°C для иницирования осаждения кристаллических форм более высокой энергии. Репрезентативные растворители выбрали на основе данных растворимости, измеренных при 25°C и 50°C (см. пример 7). Исследованные растворители и кристаллические формы, полученные из экспериментов, приведены в табл. 10. Форму I идентифицировали из водн. TGF и водн. EtOH. Форму V и форму VI идентифицировали из воды.

Таблица 10

Растворитель (мл)	Форма твердого состояния
DMFA	Прозрачный раствор
MeOH	Прозрачный раствор
MeOH/20% воды	Прозрачный раствор
2-метоксиэтанол	Прозрачный раствор
2-метоксиэтанол/20% воды	Прозрачный раствор
TGF/20% воды	Форма I
EtOH/20% воды	Форма I
1-PrOH/20% воды	Прозрачный раствор
2-PrOH/20% воды	Прозрачный раствор
Вода (охлажденная до 4-5 °C)	Форма V
Вода (охлажденная до 4-5 °C)	Форма VI

Пример 18. Исследование полиморфизма фосфата соединения 1 с использованием циклов нагревания и охлаждения.

Данный эксперимент предусмотрели для поиска стабильных кристаллических форм. Приготовили насыщенные растворы при 50°C и медленно охладили их в бане с использованием программируемой бани с циркуляцией с получением прозрачного раствора для всех растворителей. К прозрачному раствору добавили около 10 мг фосфата соединения 1 формы I с получением взвеси. Полученную взвесь затем нагревали до 50°C в течение 2 ч и затем охладили до 5°C в течение 2 ч. Этот процесс повторяли в течение 3 суток и твердое вещество отфильтровали для дальнейшего анализа.

Результаты представлены в табл. 11. Для всех образцов идентифицировали форму I.

Таблица 11

Растворитель (мл)	Форма твердого состояния
DMFA	Форма I
Метанол	Форма I
Метанол/20% воды	Форма I
2-Метоксиэтанол	Форма I
2-Метоксиэтанол/20% воды	Форма I
TGF/20% воды	Форма I
n-BuOH/10% воды	Форма I
EtOH/20% воды	Форма I
n-пропанол/20% воды	Форма I
ИПС/30% воды	Форма I
Вода	Форма I

Пример 19. Исследование полиморфизма фосфата соединения 1 с использованием испарения.

Исследования с испарением провели для идентификации преобладающей кристаллической формы во время неконтролируемого осаждения. Эксперименты, которые не привели к каким-либо твердым частицам (т.е. прозрачные тонкие пленки и масла) далее не исследовали (н/д). Для характеристики морфологии твердого состояния кристаллических форм образцов, полученных испарением при 25±1°C и 50±1°C под управлением контроллера температуры IKA® ETS-D5 и IKA® RCT basic safety control, применяли ПРД.

Результаты представлены в табл. 12 (25±1°C) и табл. 13 (50±1°C). Испарение при 25±1°C (табл. 12) приводило к полиморфной форме II (DMFA). Испарение при 50±1°C (табл. 13) приводило к двум полиморфным формам, включая форму III (DMFA) и форму IV (вода).

Таблица 12

Испарение при 25±1°C

Растворитель (мл)	Форма твердого состояния
MeCN	н/д
Хлороформ	н/д
Дихлорметан	н/д
DMFA	Форма II
1,4-Диоксан/5%воды	н/д
1,4-Диоксан	н/д
Метанол	н/д
Метанол/20%воды	Форма I
2-Метоксиэтанол	Форма I
МIBK	н/д
Толуол	н/д
Гексан	н/д
ТГФ	н/д
Ацетон	н/д
н-BuOH	н/д
МТВЭ	н/д
DMCO	Форма I
EtOH	н/д
EtOAc	н/д
Этилформиат	н/д
Гептан	н/д
Изобутилацетат	н/д
IPAc	н/д
1-Пропанол	н/д
ИПС	н/д
Вода	н/д
MEK	н/д

Таблица 13

Испарение 50±1°C

Растворитель (мл)	Форма твердого состояния
MeCN	н/д
Хлороформ	н/д
DMFA	Форма III
1,4-Диоксан	н/д
Метанол	Форма I
MeOH/20% воды	Форма I
2-Метоксиэтанол	Форма I
МIBK	н/д
Толуол	н/д
Гексан	н/д
ТГФ	н/д
Ацетон	н/д
н-BuOH	н/д
МТВЭ	н/д
DMCO	Форма I
EtOH	н/д
EtOAc	н/д
Этилформиат	н/д
Гептан	н/д
Изобутилацетат	н/д
IPAc	н/д
1-Пропанол	н/д
ИПС	н/д
Вода	Форма IV
MEK	н/д

Пример 20. Исследование сравнительной стабильности кристаллического твердого вещества фосфата соединения 1 в ИПС/MeOH/воде/DMCO.

Для оценки преобразования твердых форм фосфата соединения 1 осуществили сравнительные эксперименты со взвешами следующим образом: к насыщенному раствору (1,5 мл) фосфата соединения 1 формы I в растворителе, приведенном в табл. 14, добавили форму I (6 мг) с последующим перемешиванием с получением мутного раствора, затем к смеси добавили 6 мг каждой из форм от формы II до формы VI. Взвесь перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре и анализировали методом ПРД. Результаты, приведенные в табл. 14, показали, что форма I фосфата соединения 1 оказывается наиболее стабильной формой в каждой из смесей ИПС/метанол/вода/DMCO.

Таблица 14

Растворитель (мл)	Форма твердого состояния
ИПС/MeOH/вода/DMCO (61,8/28,2/2,9/7,1)	Форма I
ИПС/MeOH/вода/DMCO (56,6/28,3/3,0/12,1)	Форма I

Пример 22. Титрование по Карлу Фишеру кристаллических твердых форм фосфата соединения 1.

Результаты титрования по Карлу Фишеру полиморфных форм I-VI фосфата соединения 1 представлены в табл. 15.

Таблица 15

Форма твердого состояния	% Воды	Примечания
Форма I	1,5	Высушено согласно Надлежащей производственной практике
Форма II	1,4	Образец, закрытый в ампуле
Форма III	1,4	Образец, закрытый в ампуле
Форма IV	3,0	Образец, закрытый в ампуле
Форма V	2,4	Образец, закрытый в ампуле
Форма VI	15,9	Почти свежий образец

Провели анализ по Карлу Фишеру форм I-VI фосфата соединения 1. Каждый эксперимент показал содержание воды в диапазоне от 1,40-15,9%, что показывает, что каждая из форм I-VI может быть гидратирована.

Пример 23. Получение и определение характеристик соли соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты.

Соединение 1 (55,2 мг, 0,107 ммоль) объединили с 0,7 мл изопропилового спирта (ИПС) и перемешивали в течение 2 мин с получением прозрачного раствора. Добавили раствор соляной кислоты (0,25 мл, 0,25 ммоль, 2,34 экв; 1М HCl в ИПС/РАС из 3,7 М HCl в РАС) с получением взвеси, которую нагрели до 50°C и перемешивали в течение 15 мин. Полученную смесь охладил до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, профильтровали и высушили под вакуумом (6 ч) с получением конечного продукта (61,8 мг, 98%).

Стехиометрическое соотношение между соединением 1 и соляной кислотой определили по элементному анализу как 1:2. ¹H ЯМР показал, что соль содержит 7,8% изопропанола, а титрование по Карлу Фишеру показало содержание воды около 0,586%. Элементный анализ: Вычислено для C₂₉H₃₅Cl₂F₃N₅O₄: C, 53,67; H, 5,35; N, 10,80; Cl, 10,95. Найдено: C, 53,26; H, 5,21; N, 10,57; Cl, 10,83.

Соль соединения 1 с двумя молекулами соляной кислоты охарактеризовали методами ПРД, ДСК и ТГА. Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 4. Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 5. Термограмма ДСК показала основной эндотермический пик при около 213°C. Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 6.

Данные ПРД представлены в табл. 17.

Таблица 17

2-тета (°)	Высота	Н%
3,8	176	19,5
8,3	376	41,8
11,2	152	16,9
12,4	231	25,7
13,9	79	8,8
15,6	218	24,2
16,6	129	14,3
18,9	632	70,3
20,0	103	11,4
22,1	186	20,6
23,1	194	21,5
23,9	108	12,1
25,0	899	100
26,2	95	10,6
27,2	167	18,6
28,4	197	21,9
30,0	228	25,3
31,8	150	16,7
33,6	163	18,2
35,2	184	20,5
37,3	150	16,7
39,6	69	7,6
41,9	148	16,5
43,3	63	7

Пример 24. Получение и определение характеристик соли соединения 1 с одной молекулой соляной кислоты.

К раствору свободного основания соединения 1 (см. пример 1, стадия 6; 0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропанол (0,5 мл, 0,1 М) добавили 0,056 мл соляной кислоты (0,056 ммоль, 1,12 экв., 1,0 М раствор в ИПС/РАС, полученный из 3,7 М HCl в РАС (изопропилацетате)). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученный осадок удалили фильтрованием, осадок на фильтре промыли МТБЭ и твердое вещество высушили под вакуумом в течение ночи с получением титульной соли.

Соль соединения 1 с одной молекулой соляной кислоты охарактеризовали методами ПРД и ДСК. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 22. Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 23.

Данные ПРД представлены в табл. 18.

Таблица 18

2-тета (°)	Высота	И%
3,5	102	27,3
4,0	105	28
7,8	126	33,6
8,8	134	35,7
11,9	57	15,3
12,6	121	32,2
14,5	138	36,8
15,0	47	12,5
15,9	70	18,8
16,6	44	11,6
17,4	113	30,2
19,7	74	19,8
20,4	59	15,8
20,6	54	14,4
22,3	74	19,9
23,8	186	49,6
24,6	84	22,3
25,2	375	100
26,3	80	21,4
26,5	82	21,8
27,4	38	10,2
28,8	90	24
29,2	72	19,2
31,1	75	19,9
31,5	44	11,7
31,7	42	11,3
34,5	69	18,3
37,6	46	12,4
40,9	43	11,4
41,3	32	8,6
41,8	34	8,9

Пример 25. Получение и определение характеристик соли малеиновой кислоты соединения 1.

Объем изопропанола, равный 1,0 мл, добавили к свободному основанию соединения 1 (50,30 мг, 0,216 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали с получением прозрачного раствора. К этому раствору добавили малеиновую кислоту (14,2 мг, 0,122 ммоль, 1,21 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали с получением прозрачного раствора. Перемешивание продолжали в течение 1 ч. К этому раствору добавили 1 мг кристаллов (затравки), полученных из ИПС/гептана, и полученную смесь перемешивали с получением взвеси. Взвесь непрерывно перемешивали в течение 3 ч. Осадок удалили фильтрованием, и осадок на фильтре промыли МТБЭ и высушили под вакуумом в течение ночи с получением титальной соли (56,8 мг, 89,2%).

Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения 1 и малеиновой кислотой определили по ^1H ЯМР как 1:1. Кристалличность малеата соединения 1 подтвердили методами ПРД, ДСК и ТГА.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 24. Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 25. Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 26.

Данные ПРД представлены в табл. 19.

Таблица 19

2-тета (°)	Высота	И%
5,2	108	3,9
9,0	762	27,4
9,5	851	30,6
10,4	504	18,1
11,2	1255	45,1
12,8	204	7,3
14,8	632	22,7
15,9	748	26,9
17,0	323	11,6
17,8	460	16,5
18,5	2781	100
19,5	687	24,7
19,9	1036	37,2
20,9	1007	36,2
21,3	1421	51,1
22,9	2122	76,3
23,6	538	19,3
24,4	575	20,7
24,8	1904	68,5
25,8	1638	58,9
27,6	1166	41,9
29,2	492	17,7
30,9	1025	36,9
32,5	268	9,7
33,4	97	3,5
34,2	429	15,4
35,6	252	9
36,0	152	5,5
36,7	200	7,2
37,6	115	4,2
38,2	61	2,2
38,6	77	2,8
39,9	123	4,4
40,7	220	7,9
41,6	251	9
42,3	471	16,9
43,2	328	11,8
43,6	161	5,8

Пример 26. Получение и определение характеристик соли адипиновой кислоты соединения 1.

Объем, равный 0,6 мл изопропанола, добавили к свободному основанию соединения 1 (37,8 мг, 0,216 ммоль. 1 экв) и полученную смесь перемешивали в течение 1 мин с получением прозрачного раствора. К раствору добавили адипиновую кислоту (26,8 мг, 0,183 ммоль, 2,49 экв.) и полученную взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь нагрели до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. (примечание: прозрачный раствор). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавили гептан (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали с получением взвеси, которую непрерывно перемешивали в течение ночи. Осадок удалили фильтрованием и осадок на фильтре промыли МГБЭ, собрали и высушили под вакуумом в течение ночи с получением титульной соли (36,5 мг, выход 84,5%).

Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения 1 и адипиновой кислотой определили по ^1H ЯМР как 1:1. Кристалличность адипината соединения 1 подтвердили методами ПРД, ДСК и ТГА. Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 27. Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 28. Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 29.

Данные ПРД представлены в табл. 20.

Таблица 20

2-тета (°)	Высота	И%
3,8	169	10
9,0	443	26,3
9,3	1025	60,8
10,1	235	14
12,0	267	15,8
12,5	62	3,7

13,3	110	6,5
15,0	754	44,7
16,2	464	27,5
17,6	368	21,8
18,7	792	46,9
20,0	1687	100
21,2	147	8,7
22,1	708	42
22,7	415	24,6
24,3	1154	68,4
24,9	766	45,4
26,9	254	15,1
27,1	425	25,2
28,7	337	20
30,2	75	4,5
31,7	124	7,3
33,7	140	8,3
35,0	95	5,6
35,6	58	3,4
36,3	71	4,2
36,7	77	4,6
38,2	119	7
40,5	62	3,7
41,8	168	9,9
43,2	100	5,9

Пример 27. Получение и определение характеристик соли бромистоводородной кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропанол (0,5 мл) добавили 0,12 мл бромистоводородной кислоты (0,12 ммоль, 2,4 экв., 1,0 М раствор в изопропанол/воде). Полученную смесь перемешивали в течение ночи с получением взвеси. Осадок удалили фильтрованием и осадок на фильтре промыли МТБЭ и высушили под вакуумом в течение ночи с получением целевого продукта.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 30. Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 31. Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 32.

Данные ПРД представлены в табл. 21.

Таблица 21

2-тета (°)	Высота	И%
3,8	171	55,4
4,2	142	46,2
6,5	99	32,3
9,5	93	30,3
10,1	41	13,2
10,9	47	15,1
12,9	189	61,3
13,2	102	33,2
13,9	64	20,6
15,6	69	22,4
16,6	263	85,3
17,9	143	46,6
18,9	48	15,6
19,5	201	65,2
19,9	77	24,9
21,7	101	33
22,5	308	100
23,0	111	35,9
23,7	179	58,2
24,3	188	61
26,5	256	83,1
27,5	239	77,5
28,3	135	43,8
30,6	48	15,5
32,5	49	15,9
33,6	77	25,1
33,9	86	27,8
35,3	50	16,3

Пример 28. Получение и определение характеристик соли миндальной кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в ИПС (0,5 мл) добавили миндальную кислоту (8,1 мг, 0,053 ммоль, 1,06 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи. Взвесь отфильтровали, промыли МТБЭ с получением манделатной соли соединения 1, которую анализировали методами ПРД, ДСК и ТГА.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 33. Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 34. Параметры эксперимента для получения данных ТГА такие же, как описаны в примере 4. Термограмма ТГА представлена на фиг. 35.

Данные ПРД представлены в табл. 22.

Таблица 22

2-тета (°)	Высота	И%
4,0	190	9,7
4,8	54	2,7
8,7	89	4,5
11,2	753	38,3
12,0	286	14,5
13,8	207	10,6
14,9	359	18,3
15,7	142	7,2
16,7	206	10,5
17,3	222	11,3
18,6	788	40,1
20,2	107	5,4
20,6	379	19,3
22,5	537	27,3
24,1	1965	100
25,3	338	17,2
26,6	221	11,3
27,9	118	6
28,6	162	8,2
29,4	124	6,3
30,2	60	3
31,0	138	7
31,5	59	3
32,7	91	4,6
33,5	110	5,6
35,7	125	6,4
37,5	103	5,2
38,6	129	6,6
39,3	126	6,4
40,9	112	5,7
42,3	85	4,4
44,0	113	5,7

Пример 29. Соль салициловой кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропиловом спирте (ИПС) (0,5 мл) добавили салициловую кислоту (0,058 ммоль, 8,01 мг, 1,16 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи с образованием взвеси. Осадок удалили фильтрованием, и осадок на фильтре промыли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) с получением соли салициловой кислоты соединения 1, которую охарактеризовали методами ПРД и ДСК.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 36. Параметры эксперимента для получения данных ДСК такие же, как описаны в примере 3. Термограмма ДСК представлена на фиг. 37.

Данные ПРД представлены в табл. 23.

Таблица 23

2-тета (°)	Высота	И%
8,7	58	2,7
9,7	77	3,5
10,9	234	10,7
11,3	406	18,7
11,8	609	28
13,2	80	3,7
13,6	48	2,2
14,5	163	7,5
14,8	366	16,8
15,6	231	10,6
16,7	288	13,2
18,3	143	6,6
18,7	422	19,4
19,9	161	7,4
20,6	58	2,7
21,2	735	33,8
21,9	1536	70,6
23,0	1123	51,6
23,4	2176	100
24,1	716	32,9
25,1	501	23
25,8	93	4,3
26,3	410	18,8
27,1	57	2,6
27,7	151	6,9
28,1	142	6,5
29,4	243	11,1
29,9	63	2,9
31,3	131	6
32,9	110	5
35,7	84	3,9
36,5	120	5,5
36,8	231	10,6
37,9	170	7,8
39,4	57	2,6
42,0	185	8,5
42,6	139	6,4
44,0	66	3
44,4	62	2,9

Пример 30. Соль бензойной кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропиловом спирте (ИПС) (0,5 мл) добавили бензойную кислоту (7,05 мг, 0,0577 ммоль, 1,16 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи с образованием взвеси. Осадок удалили фильтрованием, и осадок на фильтре промыли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) с получением соли бензойной кислоты соединения 1, которую анализировали методом ПРД.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 38.

Данные ПРД представлены в табл. 24.

Таблица 24

2-тета (°)	Высота	И%
4,9	156	15,9
8,7	83	8,5
9,8	180	18,3
10,7	129	13,1
11,6	566	57,8
13,1	74	7,5
14,9	225	22,9
15,9	66	6,7
16,9	389	39,7
18,8	346	35,4
21,5	692	70,7
23,2	862	88
23,7	980	100
24,9	566	57,8
26,2	243	24,9
27,2	168	17,2
27,5	139	14,1
29,2	78	8
31,2	113	11,5
32,7	145	14,8
35,3	128	13,1
36,4	62	6,3
37,3	120	12,3
38,3	85	8,7
39,9	130	13,3
42,5	187	19

Пример 31. Соль бензолсульфоновой кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропиловом спирте (ИПС) (0,5 мл) добавили бензолсульфоновую кислоту (0,11 мл 0,5 М в изопропиловом спирте,

0,055 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи с получением взвеси. Осадок удалили фильтрованием с получением безилатной соли соединения 1, которую охарактеризовали методом ПРД.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 39.

Данные ПРД представлены в табл. 25.

Таблица 25

2-тета (°)	Высота	И%
3,9	156	20
6,6	406	52,1
9,1	188	24,1
12,0	109	14
12,9	306	39,2
13,3	267	34,3
14,5	237	30,4
15,7	56	7,1
16,2	162	20,7
18,0	780	100
19,2	197	25,2
19,8	109	14
20,5	94	12
21,2	125	16,1
21,8	182	23,3
23,5	356	45,7
23,9	522	66,9
25,2	56	7,1
26,1	79	10,1
28,4	89	11,4
29,7	148	18,9
31,6	65	8,4
32,9	46	5,8
35,9	45	5,7
36,4	69	8,8
39,8	47	6
42,8	71	9,1
43,7	52	6,6

Пример 32. Соль L-пироглутаминовой кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропиловом спирте (ИПС) (0,5 мл) добавили L-пироглутаминовую кислоту (7,25 мг, 0,056 ммоль, 1,12 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, после чего добавили гептан (0,3 мл). Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с образованием взвеси. Осадок удалили фильтрованием, и осадок на фильтре промыли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) с получением соли L-пироглутаминовой кислоты соединения 1, которую охарактеризовали методом ПРД.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 40.

Данные ПРД представлены в табл. 26.

Таблица 26

2-тета (°)	Высота	И%
4,4	344	32,7
8,3	49	4,6
9,2	86	8,2
10,7	343	32,6
11,5	1052	100
12,5	74	7,1
13,5	176	16,7
15,0	102	9,7
15,4	202	19,2
16,1	100	9,5
17,5	73	6,9
18,0	365	34,7
19,0	145	13,8
19,8	72	6,8
20,7	576	54,7
21,2	706	67,1
22,9	539	51,2
23,7	66	6,3
24,5	139	13,2
25,2	98	9,3
26,4	124	11,8
29,2	158	15
32,4	85	8,1
33,0	47	4,4
34,0	49	4,6
41,3	51	4,9
41,9	46	4,4

Пример 33. Соль метансульфоновой кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропиловом спирте (ИПС) (0,5 мл) добавили метансульфоновую кислоту (0,055 ммоль, 1,1 экв., 0,055 мл 1,0 М рас-

твора в EtOH). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, после чего к реакционной смеси добавили гептан (0,3 мл). Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение 24 ч с получением взвеси. Осадок удалили фильтрованием с получением мезилатной соли соединения 1, которую анализировали методом ПРД.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 41.

Данные ПРД представлены в табл. 27.

Таблица 27

2-тета (°)	Высота	И%
3,6	143	18,6
6,4	60	7,8
9,6	55	7,1
10,4	44	5,7
12,7	222	28,9
13,5	650	84,6
14,7	528	68,7
15,1	135	17,6
16,7	598	77,8
18,6	425	55,3
19,3	697	90,7
20,0	697	90,8
20,7	434	56,5
21,6	81	10,6
22,1	214	27,9
22,4	146	19
23,0	295	38,5
24,1	447	58,2
24,4	768	100
24,8	234	30,4
25,7	354	46,1
26,8	434	56,5
27,2	715	93,1
28,1	364	47,3
29,4	240	31,3
30,1	236	30,7
31,5	138	17,9
32,1	140	18,2
34,1	236	30,8
35,0	94	12,2
35,4	71	9,2
36,2	120	15,6
37,4	196	25,5
38,0	73	9,5
38,8	183	23,8
39,8	90	11,7
40,1	61	8
40,4	59	7,7
41,0	76	9,9
41,4	54	7
41,9	70	9,1
42,1	49	6,4
42,9	67	8,7
43,4	108	14

Пример 34. Соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропиловом спирте (ИПС) (0,5 мл) добавили (1S)-(+)-10-камфорсульфоновую кислоту (0,055 ммоль, 1,1 экв., 0,11 мл 0,5 М раствора в ИПС) (регистрационный номер CAS 3144-16-9; номер в каталоге Aldrich C2107-500G). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, после чего к реакционной смеси добавили гептан (0,3 мл). Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением взвеси. Осадок удалили фильтрованием с получением камзилатной соли соединения 1, которую анализировали методом ПРД.

Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 42.

Данные ПРД представлены в табл. 28.

Таблица 28

2-тета (°)	Высота	И%
3,7	140	25,9
6,6	232	43
7,1	539	100
10,9	249	46,1
13,6	249	46,2
16,1	292	54,1
17,7	372	69
18,8	188	34,8
19,9	500	92,7
21,3	70	12,9
23,2	321	59,6
25,6	90	16,7
28,4	124	22,9
29,6	62	11,5
31,7	60	11,1
35,1	99	18,4
43,5	64	11,8

Пример 35. Соль фумаровой кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропиловом спирте (ИПС) (0,5 мл) добавили малеиновую кислоту (6,69 мг, 0,058 ммоль, 1,16 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, после чего к реакционной смеси добавили гептан (0,3 мл). Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением взвеси. Осадок удалили фильтрованием с получением фумаратной соли соединения 1, которую анализировали методом ПРД.

Соль фумаровой кислоты соединения 1 охарактеризовали методом ПРД. Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 43.

Данные ПРД представлены в табл. 29.

Таблица 29

2-тета (°)	Высота	И%
3,8	397	77,6
5,2	120	23,4
7,3	511	100
10,4	89	17,4
11,6	74	14,5
13,2	145	28,4
16,2	68	13,3
17,1	126	24,6
20,8	239	46,7
24,3	216	42,2
25,6	81	15,9
27,8	78	15,3
31,1	71	13,9
41,9	52	10,1

Пример 36. Соль серной кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в ИПС (0,5 мл) добавили серную кислоту (0,055 ммоль, 1,1 экв., 0,055 мл 1,0 М раствора в ИПС). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи с получением взвеси. Осадок удалили фильтрованием с получением сульфатной соли соединения 1, которую охарактеризовали методом ПРД.

Соль серной кислоты соединения 1 охарактеризовали методом ПРД. Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 44.

Данные ПРД представлены в табл. 16.

Таблица 16

2-тета (°)	Высота	И%
3,6	185	100
6,3	169	91,8
8,7	89	48,3
10,8	54	29,1
12,8	51	27,6
13,7	57	31,1
15,4	132	71,7
19,0	152	82,1
20,2	114	62
21,2	85	46
21,6	114	61,9
23,1	76	40,9
24,0	62	33,4
24,8	68	36,6
25,4	59	31,8
27,1	110	59,6
27,2	111	60,4

Пример 37. Соль L-винной кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в изопропиловом спирте (ИПС) (0,5 мл) добавили L-винную кислоту (8,71 мг, 0,058 ммоль, 1,16 экв.). Реакционную смесь

перемешивали в течение 5 ч, после чего к реакционной смеси добавили гептан (0,3 мл). Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением взвеси. Осадок удалили фильтрованием с получением L-тарtratной соли соединения 1, которую анализировали методом ПРД.

Соль L-винной кислоты соединения 1 получили в виде аморфного твердого вещества. Параметры эксперимента для получения данных ПРД такие же, как описаны в примере 2. Дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 45.

Пример 38. Соль D-винной кислоты соединения 1.

К 0,1 М раствору свободного основания соединения 1 (0,05 ммоль, 25,68 мг) в ИПС (0,5 мл) добавили D-винную кислоту (8,64 мг, 0,058 ммоль, 1,16 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, после чего к реакционной смеси добавили гептан (0,3 мл). Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением взвеси. Осадок удалили фильтрованием с получением D-тарtratной соли соединения 1, которую анализировали методом ПРД.

Соль D-винной кислоты соединения 1 получили в виде аморфного твердого вещества (дифрактограмма ПРД представлена на фиг. 46).

Пример А. Ферментные анализы Pim.

Анализы Pim-1 и Pim-3 киназ - реакции в объеме 20 мкл можно проводить в белых 384-луночных планшетах из полистирола, отмеченных точками с помощью 0,8 мкл соединения/ДМСО в аналитическом буфере (50 mM Tris, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 5 mM MgCl₂, 0,01% BSA, 5 mM DTT), содержащем 0,05 мкМ отмеченный биотином пептидный субстрат BAD (AnaSpec 62269), 1 mM АТФ, и фермент 2,5 pM (Pim-1, Invitrogen PV3503) или 1,25 pM (Pim-3, Millipore 14-738) в течение 1 ч при 25°C. Реакции останавливают добавлением 10 мкл останавливающего буфера (150 mM Tris, pH=7,5, 150 mM NaCl, 75 mM EDTA, 0,01% Tween-20, 0,3% BSA) с добавкой антитела Phospho-Bad (Ser112) (Cell Signaling 9291), разбавленного в 666 раз, и донорных гранул со стрептавидином (PerkinElmer 6760002) вместе с акцепторными гранулами с Белком-А (PerkinElmer 6760137) при 15 мкг/мл для каждых. Добавку к останавливающему буферу гранул и остановку реакций проводят при ослабленном свете. Перед остановкой реакций останавливающий буфер с гранулами предварительно выдерживают в течение 1 ч в темноте при комнатной температуре. После остановки реакций, планшеты выдерживают в течение 1 ч в темноте при комнатной температуре перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech) при ослабленном свете.

Анализы Pim-2 киназ - реакции в объеме 20 мкл можно проводить в белых 384-луночных планшетах из полистирола, отмеченных с помощью 0,8 мкл соединения/ДМСО в аналитическом буфере (50 mM Tris, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 5 mM MgCl₂, 0,01% BSA, 5 mM DTT), содержащем 0,05 мкМ отмеченного флуоресцеином пептидного субстрата CREBtide (Invitrogen PV3508), 1 mM АТФ, и 1 нМ фермент (Invitrogen PV3649) в течение 2 ч при 25°C. Реакции останавливают добавлением 10 мкл TR-FRET буфера для разведения (Invitrogen PV3574) с 30 mM EDTA и 1,5 нМ антитела LanthaScreen Tb-CREB pSer133 (Invitrogen PV3566). Через 30 мин инкубации при комнатной температуре, планшеты считывают на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech).

Соединения или соли по данному изобретению, имеющие IC₅₀ 2 мкмоль или менее при испытании на активность киназ Pim при условиях анализа, описанных выше, считаются активными. Соединение 1 испытывали согласно данному анализу и обнаружили, что оно имеет IC₅₀ < 100 нмоль. Фосфатную соль соединения 1 и соль с двумя молекулами соляной кислоты соединения 1 испытывали согласно данному анализу, и данные представлены ниже в табл. 16.

Хотя указанные выше анализы *in vitro* проводятся при 1 mM АТФ, соединения можно также оценивать на потенциал и активность *in vitro* против мишеней PIM с использованием условий K_m, в которых концентрацию АТФ устанавливают на значение K_m и анализ является более чувствительным к активности по ингибированию PIM.

Пример В. Анализ клеток Pim и цельной крови.

Анализ роста клеток с Pim.

Клетки KMS12BM и MOLM16 приобрели от DSMZ (Германия) и хранили в соответствии с рекомендациями поставщика. Для измерения антипролиферативной активности испытуемых соединений клетки высевали в их соответствующей питательной среде (2×10³ клеток/200 мкл/лунку) в 96-луночные планшеты со сверхнизким связыванием (Corning), с испытуемым соединением (соединениями) или без них. Через 3-4 суток к культуре клеток добавили [3H]-тимидин (1 мкКи/лунку) (PerkinElmer) в PBS (10 мкл) в течение дополнительных 12 ч, после чего включенную радиоактивность отделили фильтрованием водой через фильтры GF/B (Packard Bioscience) и измерили жидкостным сцинтилляционным подсчетом с помощью TopCount (Packard Bioscience).

Анализы сигнального пути Pim pBAD.

Для измерения воздействия испытуемых соединений на уровень pBAD в клетках клетки KMS12BM (DSMZ, Германия) высевали с раствором RPMI и 10% FBS (4×10⁵ клеток/лунку/100 мкл) в 96 луночные полипропиленовые планшеты с v-образным дном (Greiner) в присутствии или отсутствии 5 мкл испытуемого соединения (соединений) в диапазоне концентраций. Через 2,5 ч при 37°C и 5% CO₂, клетки разрушили в 100 мкл буфера для экстракции клеток (Cell Signaling Technology), содержащего PMSF, HALT

и ингибиторы протеазы (Thermo, EMD Calbiochem). Количество белка pBAD в клеточных лизатах оценили с помощью набора Human pBAD S112 ELISA Kit (Cell Signaling Technology). Определение IC₅₀ осуществили путем построения кривой процента ингибирования в зависимости от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0

Для измерения воздействия испытуемых соединений на уровень pBAD в клетках в присутствии цельной крови человека получили гепаринизированную цельную кровь человека (Biological Specialty Corp, Colmar PA) и в количестве 350 мкл/лунку добавили в 96-луночный по 2 мл блочный планшет (Costar 3961) в присутствии или отсутствии 20 мкл испытуемого соединения (соединений) в диапазоне концентраций. В каждую лунку добавили клетки KMS12BM (1×10^6) или клетки MOLM-16 (5×10^5) (DSMZ, Germany) в 25 мкл RPMI и 10% FBS (GIBCO). Через 2,5 ч при 37°C и 5% CO₂, красные кровяные клетки разрушили с буфером для лизиса эритроцитов (Qiagen) и оставшиеся клетки центрифугировали при 1200 об/мин. Полученные осадки разрушили с использованием 100 мкл буфера для экстракции клеток (Cell Signaling Technology), содержащего Halt, PMSF и ингибиторы протеазы (Thermo, Calbiochem, Sigma). Затем количество белка pBAD в клеточных лизатах оценили в коммерческом наборе Human pBAD S112 ELISA Kit (Cell Signaling Technology). Определение IC₅₀ осуществили путем построения кривой процента ингибирования в зависимости от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример С. Данные анализа.

Соль фосфорной кислоты соединения 1 и соль с двумя молекулами соляной кислоты соединения 1 испытывали в описанных выше анализах примеров А и В. Данные приведены ниже в табл. 30.

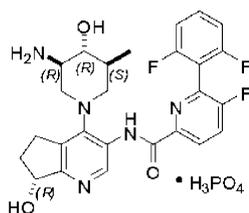
Таблица 30

Тип анализа (№ Примера, тип клеток)	IC ₅₀ (нМ) Соединение 1 2-НCl соль	IC ₅₀ (нМ) Соединение 1 соль H ₃ PO ₄
Фермент PIM1 (Прим. А)	< 35	< 35
Фермент PIM2 (Прим. А)	< 35	< 35
Фермент PIM3 (Прим. А)	< 35	< 35
Рост опухолевых клеток (Прим. В, клетки KMS12BM)	< 100	< 100
Рост опухолевых клеток (Прим. В, клетки MOLM16)	< 35	< 35
pBAD клетки KMS12BM (Прим. В)	< 35	< 35
pBAD цельная кровь (Прим. В, клетки KMS12BM)	< 200	< 200
pBAD цельная кровь (Прим. В, клетки MOLM16)	< 100	< 100

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области из вышеприведенного описания. Такие модификации также должны попадать в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая, без ограничений, все патенты, заявки на патент и публикации, приведенные в данной заявке, полностью включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма соли формулы



где твердая форма является кристаллической.

2. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что является гидратированной.
3. Твердая форма по п.2, отличающаяся тем, что представляет собой полугидрат.
4. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что имеет форму I, имеющая три или более характеристических пика рентгеновской порошковой дифрактометрии (ПРД), выраженных в градусах 2-тета, выбранных из около 4,6, 9,4, 13,1, 16,2, 17,4, 17,9, 18,8, 19,4, 21,1, 23,0, 24,8 и 25,2°.
5. Твердая форма по п.4, имеющая дифрактограмму ПРД по существу такую, как представлена на фиг. 1.
6. Твердая форма по п.4, имеющая температуру плавления около 250°C.
7. Твердая форма по п.4, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу такую, как представлена на фиг. 2.
8. Твердая форма по п.4, имеющая термограмму термогравиметрического анализа (ТГА) по существу такую, как представлена на фиг. 3.
9. Твердая форма по п.1, имеющая форму II, имеющая по меньшей мере три характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 4,7, 9,4, 18,8, 21,7, 24,8 и 33,3°.
10. Твердая форма по п.9, имеющая дифрактограмму ПРД по существу такую, как представлена на фиг. 7.

11. Твердая форма по п.1, имеющая форму III, имеющая по меньшей мере три характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 4,6, 9,4, 13,3, 16,3, 18,9, 19,2, 21,2, 22,5, 23,1, 24,9 и 26,7°.

12. Твердая форма по п.11, имеющая дифрактограмму ПРД по существу такую, как представлена на фиг. 10.

13. Твердая форма по п.1, имеющая форму IV, имеющая по меньшей мере три характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 4,1, 13,3, 16,4, 17,7, 18,6, 19,8, 21,4 и 23,3°.

14. Твердая форма по п.3, имеющая дифрактограмму ПРД по существу такую, как представлена на фиг. 13.

15. Твердая форма по п.1, имеющая форму V, имеющая по меньшей мере три характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 7,3, 10,9, 16,4, 18,5, 19,8, 22,6 и 26,1°.

16. Твердая форма по п.15, имеющая дифрактограмму ПРД по существу такую, как представлена на фиг. 16.

17. Твердая форма по п.2, имеющая форму VI, имеющая по меньшей мере три характеристических пика ПРД, выраженных в 2-тета, выбранных из около 6,5, 8,3, 10,7, 13,2, 17,3 и 19,1°.

18. Твердая форма по п.17, имеющая дифрактограмму ПРД по существу такую, как представлена на фиг. 19.

19. Соль, которая представляет собой соль соляной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

20. Соль по п.19, отличающаяся тем, что представляет собой соль с двумя молекулами соляной кислоты.

21. Твердая форма соли соляной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид, отличающаяся тем, что является кристаллической и имеет дифрактограмму ПРД по существу такую, как представлена на фиг. 4.

22. Твердая форма по п.21, отличающаяся тем, что имеет температуру плавления 213°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

23. Соль по п.19, отличающаяся тем, что представляет собой соль с одной молекулой соляной кислоты.

24. Твердая форма соли соляной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид, отличающаяся тем, что является кристаллической и имеет дифрактограмму ПРД по существу такую, как представлена на фиг. 22.

25. Твердая форма по п.24, отличающаяся тем, что имеет температуру плавления 209°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

26. Соль, которая представляет собой соль малеиновой кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

27. Соль, которая представляет собой соль адипиновой кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

28. Соль, которая представляет собой соль бромистоводородной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

29. Соль, которая представляет собой соль (R)-(-)-миндальной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

30. Соль, которая представляет собой соль салициловой кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

31. Соль, которая представляет собой соль бензойной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

32. Соль, которая представляет собой соль бензолсульфоновой кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

33. Соль, которая представляет собой соль L-пироглутаминовой кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

34. Соль, которая представляет собой соль метансульфоновой кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

35. Соль, которая представляет собой соль (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид.

36. Соль, которая представляет собой соль фумаровой кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид.

37. Соль, которая представляет собой соль серной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид.

38. Соль, которая представляет собой соль L-винной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид.

39. Соль, которая представляет собой соль D-винной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество твердой формы по любому из пп.1-18 или эффективное количество соли по любому из пп.19-39 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, для ингибирования киназы Pim.

41. Твердая пероральная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по п.40.

42. Способ ингибирования киназы Pim, включающий приведение киназы Pim в контакт с эффективным количеством твердой формы по любому из пп.1-18 или эффективным количеством соли по любому из пп.19-39.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что Pim представляет собой киназу Pim1.

44. Способ по п.42, отличающийся тем, что Pim представляет собой киназу Pim 2.

45. Способ по п.42, отличающийся тем, что Pim представляет собой киназу Pim 3.

46. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-18 или эффективного количества соли по любому из пп.19-39, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы или шеи, рак щитовидной железы, глиобластому, саркому, рак мочевого пузыря, лимфому, лейкомию, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантии, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина или множественную миелому.

47. Способ по п.42, отличающийся тем, что активность по меньшей мере одной из Pim1, Pim2 и Pim3 подвержена повышающей регуляции в раке.

48. Способ лечения миелопролиферативного нарушения, связанного с активностью киназ Pim, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-18 или эффективного количества соли по любому из пп.19-39.

49. Способ лечения иммунного нарушения, связанного с активностью киназ Pim, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-18 или эффективного количества соли по любому из пп.19-39.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что иммунное нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание.

51. Способ лечения атеросклероза, связанного с активностью киназ Pim, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-18 или эффективного количества соли по любому из пп.19-39.

52. Способ снижения ангиогенеза или метастазирования опухолей, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-18 или эффективного количества соли по любому из пп.19-39.

53. Способ получения твердой формы соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид по п.1, включающий сочетание N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид (свободного основания соединения 1) с фосфорной кислотой, где сочетание проводят в присутствии метанола и 2-пропанола.

54. Способ получения твердой формы 1 по любому из пп.4 и 5, включающий осаждение твердой формы из раствора, содержащего соль фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиперидин-2-карбоксамид, отличающийся тем, что раствор содержит растворитель, который содержит а) 2-пропанол или б) ацетонитрил, этанол или их оба.

55. Способ получения твердой формы II по любому из пп.9 и 10, включающий осаждение твердой формы из раствора соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида в растворителе, содержащем диметилформамид (ДМФА), отличающийся тем, что осаждение осуществляют при около комнатной температуре.

56. Способ получения твердой формы III по любому из пп.11 и 12, включающий осаждение твердой формы из раствора соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида в растворителе, содержащем диметилформамид (ДМФА), в котором осаждение осуществляют при повышенной температуре, где повышенная температура составляет от 30 до 70°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

57. Способ по п.56, где повышенная температура составляет от 40 до 60°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

58. Способ по любому из пп.56 или 57, где повышенная температура составляет 50°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

59. Способ получения твердой формы IV по любому из пп.13 и 14, включающий осаждение твердой формы из водного раствора соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида, отличающийся тем, что осаждение осуществляют при повышенной температуре, где повышенная температура составляет между 30 и 70°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

60. Способ по п.59, где повышенная температура составляет между 40 и 60°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

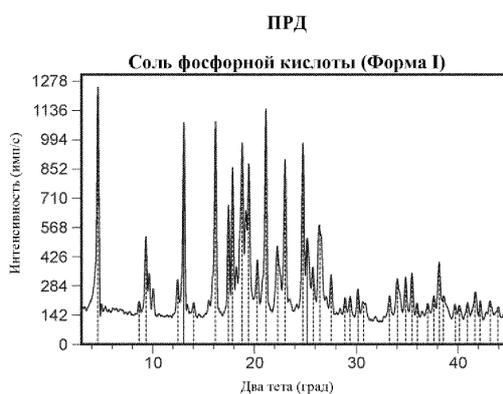
61. Способ по п.59 или 60, где повышенная температура составляет между 45 и 55°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

62. Способ получения твердой формы V по любому из пп.15 и 16, включающий осаждение твердой формы из водного раствора соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида путем охлаждения раствора, отличающийся тем, что раствор охлаждают при температуре от 30 до 40°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) до температуры 4-5°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

63. Способ получения твердой формы VI по любому из пп.17 и 18, включающий фильтрацию взвеси соли фосфорной кислоты N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида в воде с получением фильтрата и затем охлаждение фильтрата.

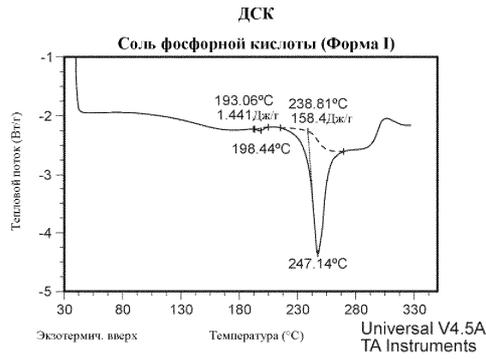
64. Способ получения соли соляной кислоты по любому из пп.19, 20 и 23, включающий сочетание N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-амино-4-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил]-7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил}-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида (свободного основания соединения 1) с соляной кислотой, отличающийся тем, что соляную кислоту обеспечивают в молярном избытке по отношению к свободному основанию соединения 1, где молярное соотношение свободного основания соединения 1 к соляной кислоте составляет от 1:2 до 1:2,5.

65. Способ по п.64, отличающийся тем, что соотношение свободного основания соединения 1 к соляной кислоте составляет от 1:1 до 1:1,5.

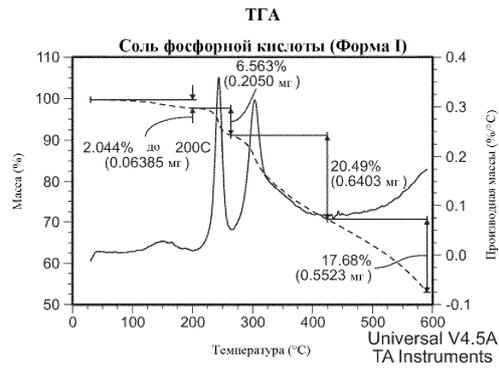


Фиг. 1

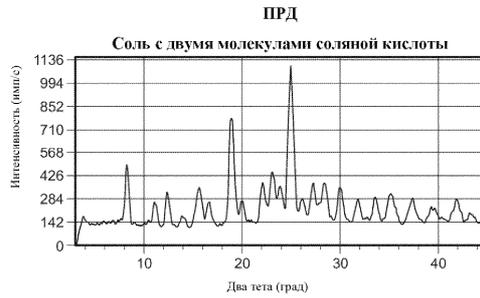
043661



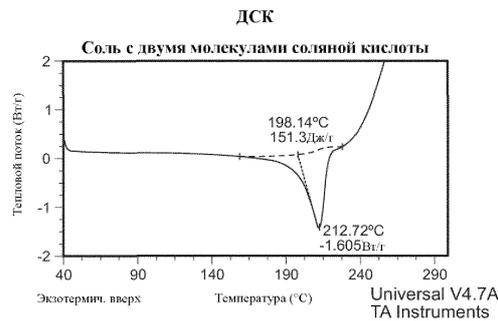
Фиг. 2



Фиг. 3

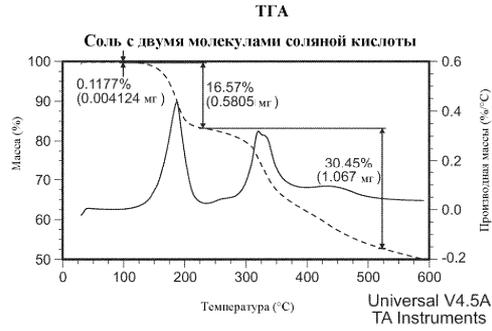


Фиг. 4

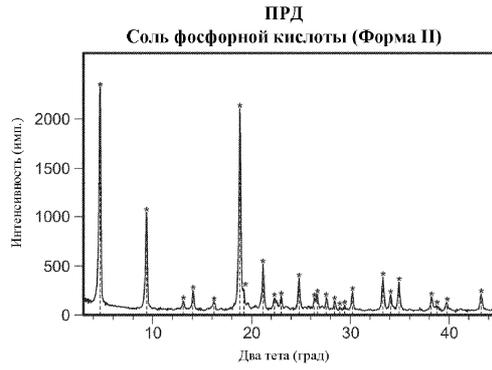


Фиг. 5

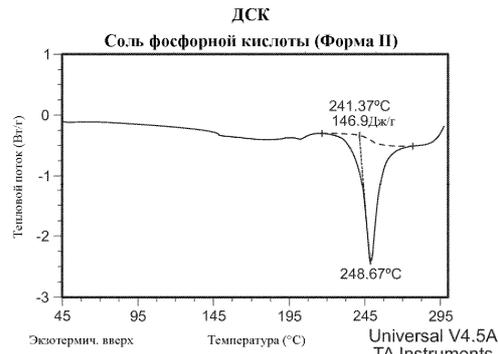
043661



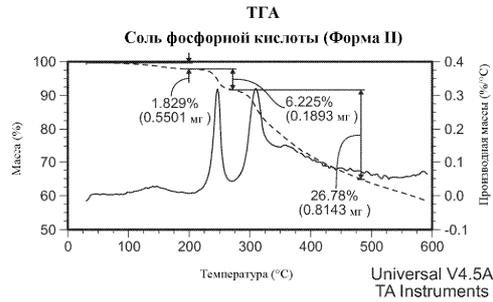
Фиг. 6



Фиг. 7

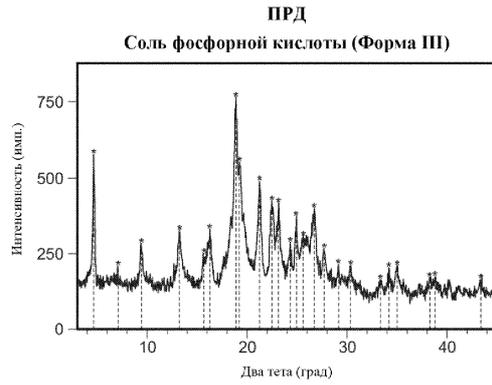


Фиг. 8

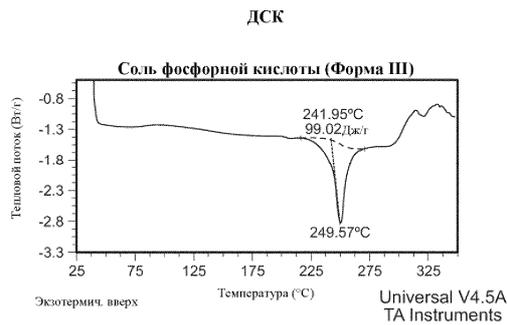


Фиг. 9

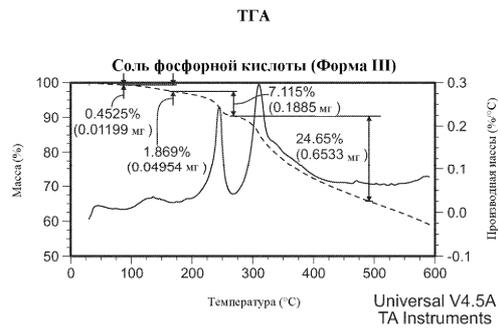
043661



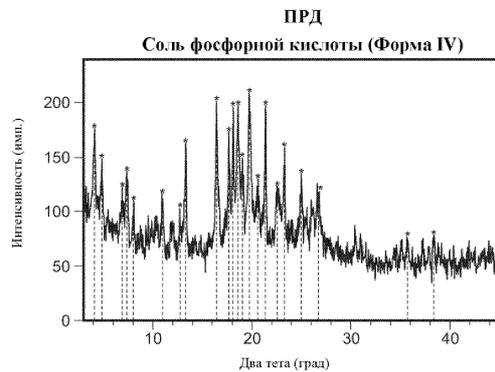
Фиг. 10



Фиг. 11



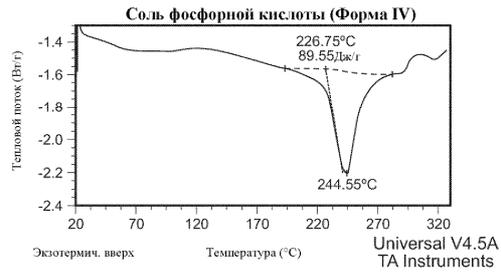
Фиг. 12



Фиг. 13

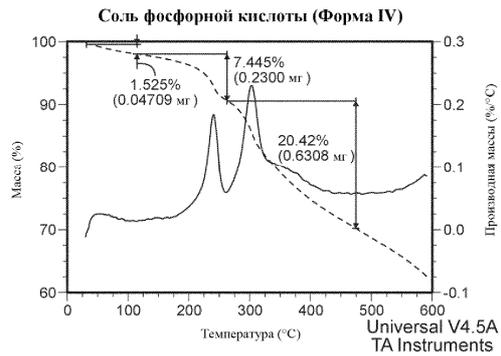
043661

ДСК



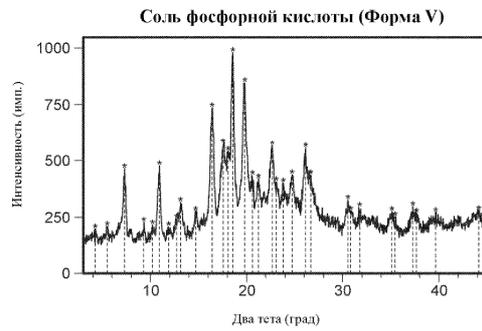
Фиг. 14

ТГА



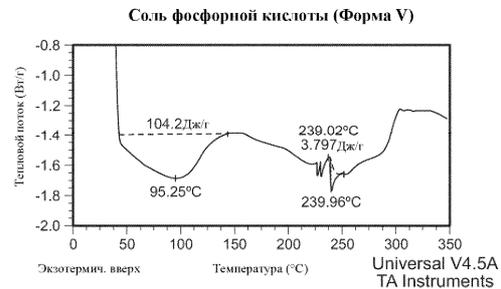
Фиг. 15

ПРД



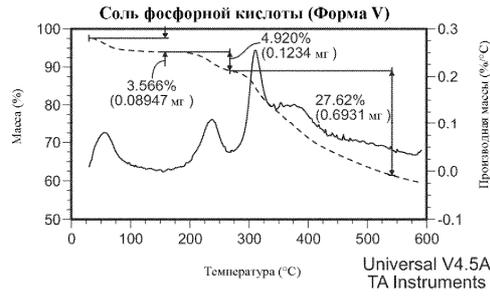
Фиг. 16

ДСК



Фиг. 17

ТГА



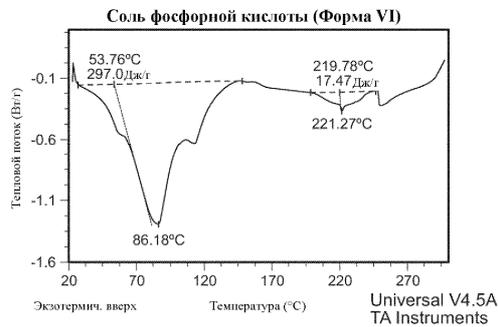
Фиг. 18

ПРД



Фиг. 19

ДСК



Фиг. 20

ТГА

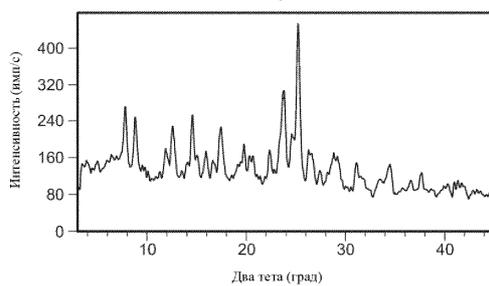


Фиг. 21

043661

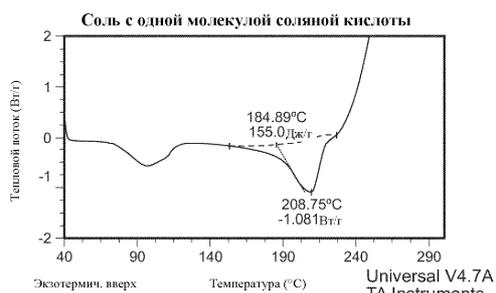
ПРД

Соль с одной молекулой соляной кислоты



Фиг. 22

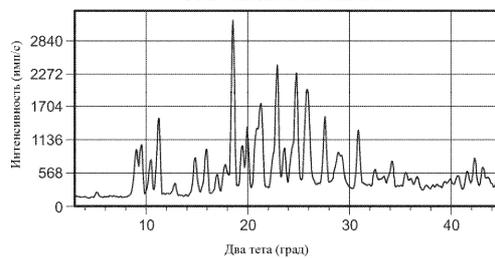
ДСК



Фиг. 23

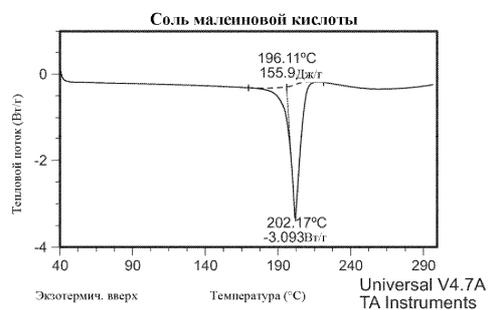
ПРД

Соль малеиновой кислоты



Фиг. 24

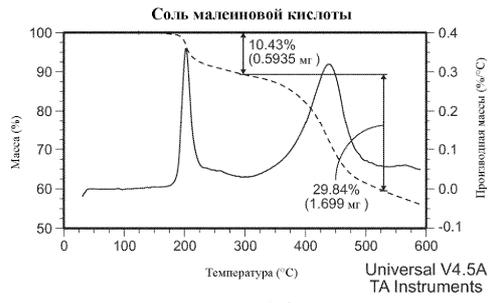
ДСК



Фиг. 25

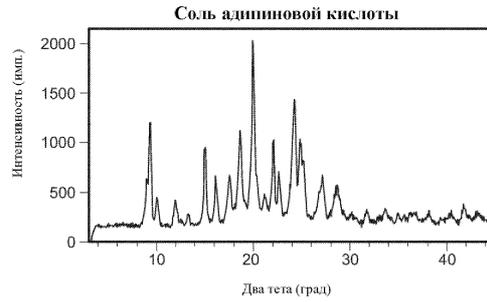
043661

ТГА



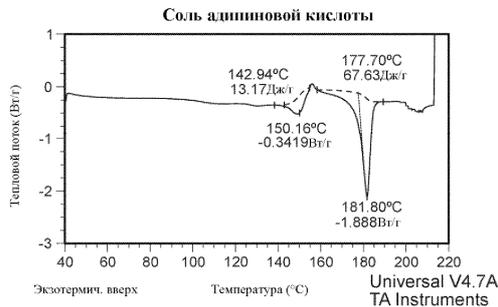
Фиг. 26

ПРД



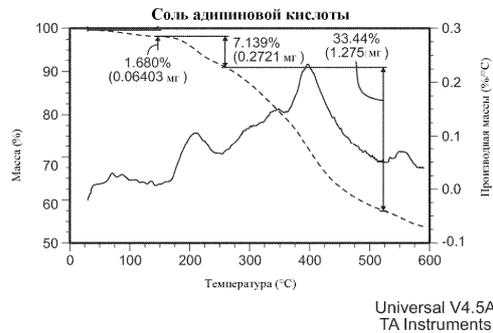
Фиг. 27

ДСК



Фиг. 28

ТГА



Фиг. 29

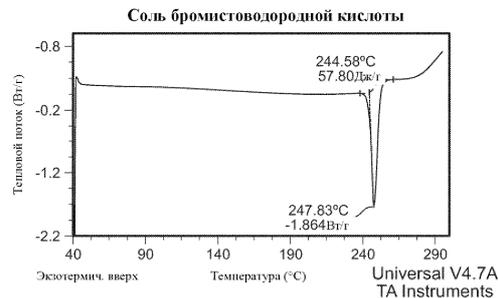
043661

ПРД



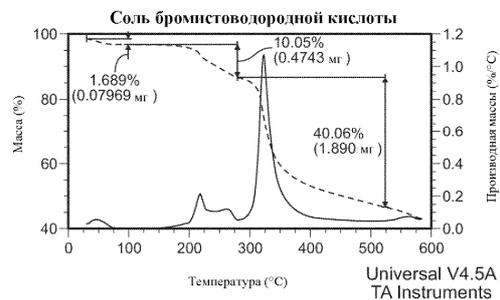
Фиг. 30

ДСК



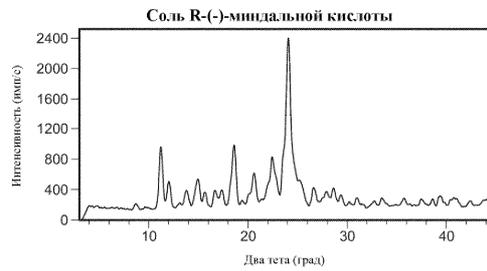
Фиг. 31

ТГА



Фиг. 32

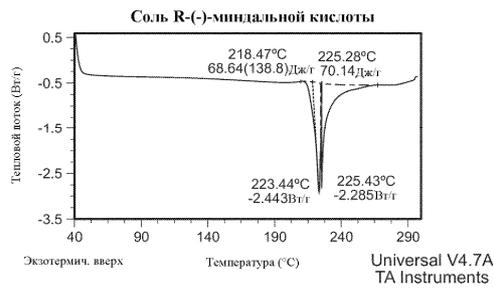
ПРД



Фиг. 33

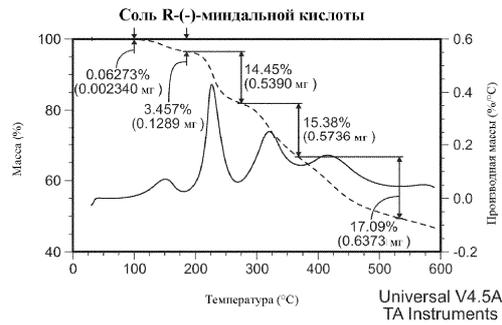
043661

ДСК



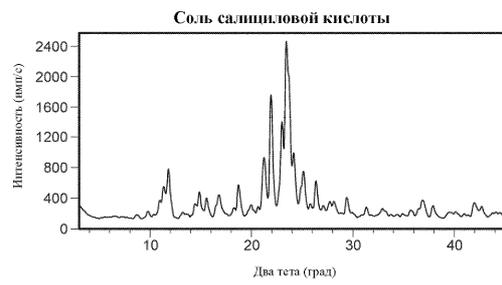
Фиг. 34

ТГА



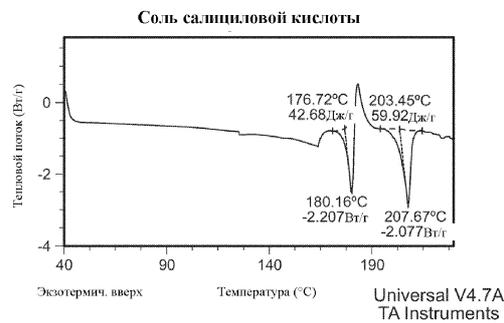
Фиг. 35

ПРД



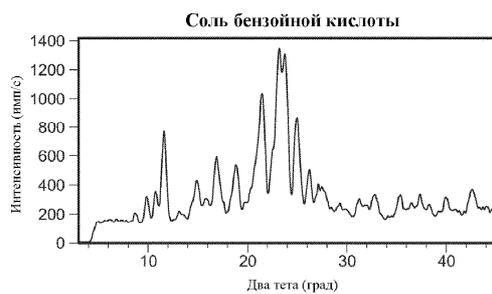
Фиг. 36

ДСК



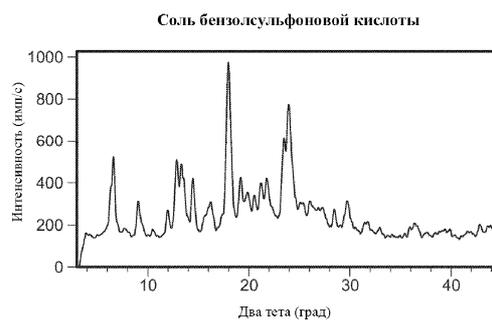
Фиг. 37

ПРД



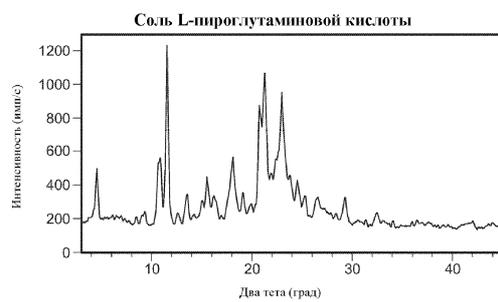
Фиг. 38

ПРД



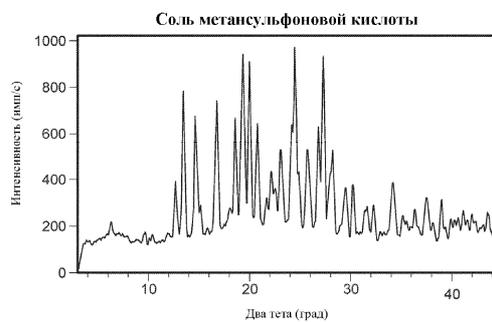
Фиг. 39

ПРД



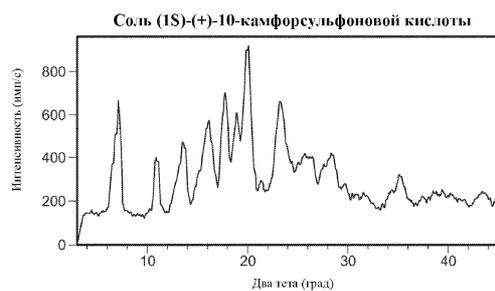
Фиг. 40

ПРД



Фиг. 41

ПРД



Фиг. 42

ПРД



Фиг. 43

ПРД



Фиг. 44

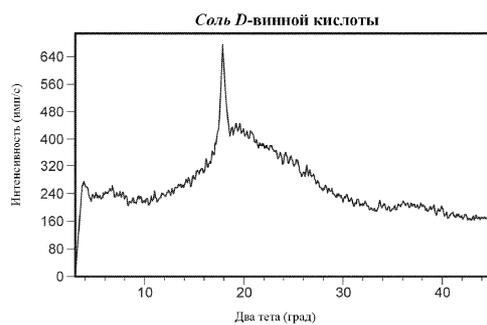
ПРД



Фиг. 45

043661

ПРД



Фиг. 46

