

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043992**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.13

(21) Номер заявки
202190598

(22) Дата подачи заявки
2019.09.13

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТВЕРДОЙ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА БРОМОДОМЕНА ВЕТ

(31) **62/730,849**

(32) **2018.09.13**

(33) **US**

(43) **2021.08.02**

(86) **PCT/IB2019/001011**

(87) **WO 2020/053657 2020.03.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗЕНИТ ЭПИДЖЕНЕТИКС ЛТД. (CA)

(72) Изобретатель:
**Вэнь Фэн, Чэнь Цзяхуэй, Вэнь
Сянхуэй (CN), Эдгар Марк Т. (US),
Хансен Хенрик К. (CA)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A2-2015002754
CAIRA, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Topics in Current Chemistry, 1 January 1998 (01-01-1998), Vol. 198, pp. 163-208, ISSN 03401022 (see pg. 165-166)
BAVIN, "Polymorphism in Process Development", Chemistry and Industry, 21 August 1989 (21-08-1989), Vol. 16, pp. 527-529, ISSN 00093068 (see pg. 527-529)

(57) Настоящее изобретение относится к твердым кристаллическим формам соединения (I), таким как, например, форма VII, включая фармацевтические композиции на их основе и способ получения кристаллической формы VII соединения (I). Соединение (I) модулирует или ингибирует активность белков, содержащих бромодомен ВЕТ, и является применимым для лечения заболеваний, таких как рак, воспалительные и сердечно-сосудистые заболевания.

B1

043992

043992

B1

Настоящее изобретение относится к твердым формам соединения I (1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин), которое модулирует или ингибирует активность белков, содержащих бромодомен BET, включая способы их изготовления, промежуточные соединения для их изготовления и фармацевтические композиции на их основе, при этом соединение I применимо в лечении таких заболеваний, как рак.

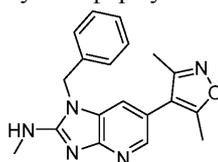
Уровень техники

Терапевтические средства, которые модулируют или ингибируют активность белков, содержащих бромодомен BET, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT, обладают потенциалом к излечению, лечению или улучшению жизни пациентов, страдающих такими заболеваниями, как рак, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. В частности, модуляторы или ингибиторы бромодомена BET обладают потенциалом к лечению острого В-лимфоцитарного лейкоза, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной лимфомы, множественной миеломы, первичного плазмноклеточного лейкоза, рака легкого, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака желудка, глиобластомы, рака предстательной железы, рака яичника и нейробластомы среди прочих. Соединения для лечения таких заболеваний и состояний раскрыты в публикации PCT № WO 2015/002754, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Существует значительная неудовлетворенная потребность в соединениях, включая твердые формы производных бензимидазола с высокой чистотой. Соединения, которые помимо их эффективности также демонстрируют улучшенную стабильность, растворимость и фармакокинетический и фармакодинамический профиль, благоприятный для лечения заболеваний, модулируемых белками BET, содержащими бромодомены, и, что важно, их можно эффективно получать в большом масштабе для облегчения клинического и коммерческого применения.

Краткое описание

Известно, что соединение I модулирует или ингибирует активность BET и оно описано в WO 2015/002754. Соединение I характеризуется формулой



Соединение I.

В настоящем изобретении предусмотрены твердая форма соединения I, а также способы получения раскрытой твердой формы соединения I, промежуточные соединения, применяемые для ее изготовления, фармацевтические композиции, содержащие кристаллические формы соединения I, и способы применения таких форм и фармацевтических композиций в лечении заболеваний, опосредованных белками BET. Подробное описание одного или нескольких вариантов осуществления представлено в описании ниже. Другие особенности, цели и преимущества будут очевидны из описания и из формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

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

На фиг. 2 показана кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы VII соединения I.

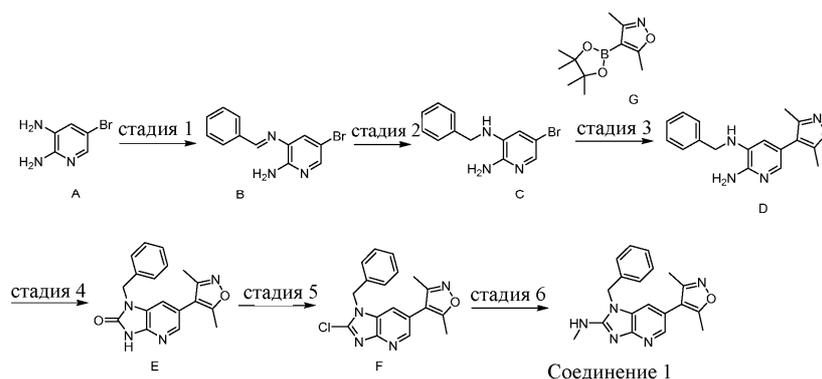
На фиг. 3 показан термогравиметрический анализ (TGA) формы VII соединения I.

На фиг. 4 показан инфракрасный спектр (IR) формы VII соединения I.

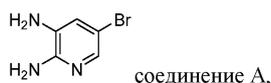
Подробное описание

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения I, которое подходит для масштабирования и изготовления в большом масштабе. Способ получения соединения I описан в WO 2015/002754, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и, в частности, для описания соединения I и его синтеза. По сравнению с синтезом, описанным в WO 2015/002754, способ, предусмотренный в данном документе, имеет некоторые преимущества, которые делают его подходящим для масштабирования предпочтительной полиморфной формы соединения I (формы VII). Например, в способе, описанном в данном документе, применяют менее опасные реагенты, более низкие температуры реакции, реагенты, лучше подходящие для масштабирования, и упрощенные процедуры обработки, а также более простое выделение промежуточных соединений посредством исключения очистки с помощью колоночной хроматографии. Все эти факторы приводят к способу изготовления, который лучше, чем предшествующие способы по эффективности и качеству, снижает негативное воздействие на окружающую среду и характеризуется пониженной стоимостью.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения I включает исходные материалы A и G и промежуточные соединения B, C, D, E и F:



В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения В включает осуществление реакции соединения А (стадия 1),



с бензальдегидом в присутствии кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой уксусную кислоту.

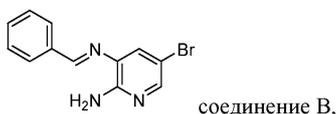
В некоторых вариантах осуществления стадию 1 проводят в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этанол. Применение метанола или этанола в качестве растворителя в стадии 1 обеспечивает более эффективную обработку и выделение посредством исключения необходимости колоночной хроматографии.

В некоторых вариантах осуществления стадии 1 раствор NaHCO_3 добавляют в реакционную смесь после завершения реакции, что приводит к осаждению продукта, что упрощает выделение и очистку соединения В.

В некоторых вариантах осуществления стадии 1 соединение А и бензальдегид применяют в молярном соотношении 1:1.

В некоторых вариантах осуществления стадию 1 проводят при пониженной температуре, а в некоторых вариантах осуществления температура реакции составляет $0-5^\circ\text{C}$, или ниже 10°C , или ниже 20°C .

В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения С включает осуществление реакции соединения В (стадия 2),



с NaCNBH_3 или NaBH_4 в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол или этанол.

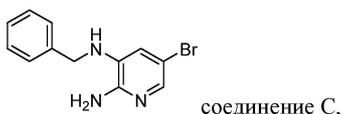
В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этанол, что позволяет снизить загрузку NaCNBH_3 или NaBH_4 до 0,6 молярных эквивалентов относительно соединения В, что делает способ более экологически благоприятным и снижает общую стоимость.

В некоторых вариантах осуществления загрузка NaCNBH_3 или NaBH_4 равна одному эквиваленту или меньше относительно соединения В, например, составляет менее 0,9 эквивалента, или менее 0,75 эквивалента, или равна 0,6 эквивалента или меньше относительно соединения В.

В некоторых вариантах осуществления стадии 2 обработку и выделение осуществляют посредством добавления раствора HCl для гашения реакции с последующим добавлением воды с осаждением продукта (соединения С) с высокой чистотой (+95%), таким образом упрощая процесс обработки и выделения. В некоторых вариантах осуществления для гашения реакции можно применять другие средства, такие как вода или уксусная кислота.

В некоторых вариантах осуществления стадию 2 проводят при $10-40^\circ\text{C}$, или $15-20^\circ\text{C}$, или $20-25^\circ\text{C}$.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения D включает осуществление реакции соединения С (стадия 3),



с



в присутствии катализатора на основе переходного металла и основания, где катализатор на основе переходного металла представляет собой палладиевый катализатор.

В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор представляет собой [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), (Pd(dppf)Cl₂, дихлор(бис{ди-трет-бутил[4-(диметиламино)фенил]фосфоранил})палладий (PD-132) или тетракис(три(о-толил)фосфин)палладий(0).

В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор представляет собой Pd(PPh₃)₄.

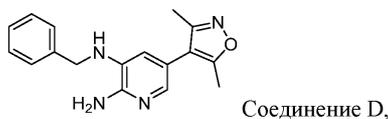
В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CsF. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой K₂CO₃. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой фосфат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой K₃PO₄.

Применение K₃PO₄ является преимущественным по сравнению с K₂CO₃, поскольку K₃PO₄ хорошо диспергируется в реакторе и, таким образом, приводит к реакции с меньшей вероятностью образования побочных продуктов и получению продукта (соединения D) с более высокой чистотой.

В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в смеси растворителей, содержащей 1,4-диоксан и воду.

В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при повышенной температуре, такой как 80-100°C, или 90-100°C, или 90-95°C.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения E включает осуществление реакции соединения D (стадия 4),



с карбонилдимидазолом (CDI) в растворителе.

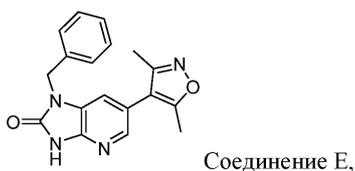
В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 1,4-диоксан, DMSO или DMF.

Преимущество применения DMSO заключается в том, что он более безопасный (класс 3) и более экологически благоприятный растворитель. Применение DMSO также позволяет разработать упрощенную процедуру выделения, включая осаждение продукта (соединения E) посредством добавления воды в реакционную смесь. Это позволило исключить длительный процесс обработки, включая применение хроматографии и, таким образом, обеспечивает получение соединения E эффективным образом.

В некоторых вариантах осуществления CDI в растворитель добавляют порциями для снижения высвобождения тепла в ходе добавления в реакционную смесь.

В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при повышенной температуре, такой как 20-70°C, или 30-40°C, или 40-65°C, или 55-60°C.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения F включает осуществление реакции соединения E (стадия 5),



с хлорирующим реагентом в присутствии основания.

В некоторых вариантах осуществления хлорирующий реагент представляет собой фосфорилхлорид (POCl₃).

В некоторых вариантах осуществления POCl₃ применяют в избытке (2-30 молярных эквивалентов относительно соединения E, или 4-7 эквивалентов, или 5-15 эквивалентов, или 7-10 эквивалентов).

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой аминное основание.

В некоторых вариантах осуществления аминное основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA). В некоторых вариантах осуществления аминное основание представляет собой триметиламин или N,N-диметиланилин.

В некоторых вариантах осуществления DIPEA применяют в избытке (1,01-10 молярных эквивалентов относительно соединения E, или 1,01-3 эквивалента, или 5-10 эквивалентов).

В некоторых вариантах осуществления применяют 4-5 молярных эквивалентов или 8-9 молярных эквивалентов POCl₃ относительно соединения E и 1,0-1,1 молярных эквивалентов или 2,5 молярных эквивалентов DIPEA относительно соединения E, что снижает образование нежелательных побочных продуктов и упрощает способ очистки соединения E.

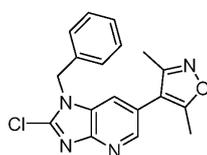
В некоторых вариантах осуществления стадию 5 проводят при повышенной температуре, такой как 95-100°C или 80-100°C.

В некоторых вариантах осуществления стадия 5 дополнительно включает совместную перегонку неочищенной реакционной смеси с этилацетатом. Это применяется в качестве эффективного способа удаления избытка POCl₃ из реакционной смеси перед гашением реакции раствором NaHCO₃.

В некоторых вариантах осуществления продукт (соединение F) выделяют посредством кристаллизации из смеси этилацетата и неполярного соразтворителя. В некоторых вариантах осуществления неполярный соразтворитель представляет собой гексан, гептан или толуол.

В некоторых вариантах осуществления продукт (соединение F) выделяют посредством кристаллизации из смеси этилацетат/н-гептан.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения I включает осуществление реакции соединения F (стадия 6),



Соединение F,

с метиламином.

В некоторых вариантах осуществления применяют 2 М метиламин в THF.

В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при 20-30°C. Данная температура позволяет избежать перехода метиламина в газообразное состояние и повышения давления.

В некоторых вариантах осуществления обработка реакционной смеси включает растворение неочищенного продукта в водном растворе HCl (например, 7н. HCl) и промывание неполярным растворителем. В некоторых вариантах осуществления неполярный растворитель представляет собой дихлорметан, который эффективно удаляет оставшиеся примеси, образованные на предыдущей стадии. Затем неочищенный продукт нейтрализуют водным раствором NaOH и выделяют продукт.

В некоторых вариантах осуществления требуемую форму (форму VII) соединения I получали посредством кристаллизации из этанола (EtOH) и метил-трет-бутилового эфира (MTBE).

В некоторых вариантах осуществления для удаления любого количества оставшейся HCl высушенное соединение I можно растворять в этаноле, обрабатывать раствором гидроксида натрия в этаноле с последующим добавлением технической воды с осаждением продукта.

В некоторых вариантах осуществления кристаллизацию инициировали формой VII соединения I для обеспечения образования требуемого полиморфа.

В некоторых вариантах осуществления осаждение проводят посредством (1) охлаждения раствора соединения I в этаноле, (2) добавления затравочных кристаллов формы VII соединения I, (3) перемешивания смеси в течение приблизительно 10 ч, (4) дальнейшего охлаждения смеси, и добавления MTBE, (5) перемешивания в течение приблизительно 3-5 ч с осаждением формы VII соединения I.

В некоторых вариантах осуществления MBTE можно добавлять перед добавлением затравочных кристаллов формы VII соединения I.

В данном документе раскрыт способ получения кристаллической твердой формы соединения I. Кристаллические формы одного и того же соединения, как правило, характеризуются разными свойствами, включая гигроскопичность, растворимость и устойчивость. Полиморфы с высокими точками плавления часто характеризуются хорошей термодинамической стабильностью, которая является преимуществом для продления срока хранения в случае составов, содержащих твердую форму соединения. Полиморфы с более низкими точками плавления, как правило, менее термодинамически устойчивы, но предпочтительны из-за повышенной растворимости в воде, что часто приводит к повышению биологической доступности соединения. Полиморфы с плохой гигроскопичностью часто более стабильны при нагревании и влажности, а также устойчивы к разрушению во время хранения. Безводные полиморфы часто предпочтительны, поскольку их можно постоянно получать без изменения состава композиции посредством изменения содержания растворителя и воды, или с меньшим изменением.

Соединение I можно получать в твердой кристаллической форме, называемой формой VII. Форма VII представляет собой ангидрат. Форма VII, полиморф соединения I, характеризуется ее XRPD и другими данными. Форма VII соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), характеризующейся пиком, соответствующим значениям 2-тета при $16,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ} \theta$, как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением Cu-K_α.

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), характеризующейся одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6, и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением $\pm 0,2^\circ$ θ , как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением Cu-K α .

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), характеризующейся тремя или более пиками, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6 и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением $\pm 0,2^\circ$ θ , как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением Cu-K α .

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), характеризующейся шестью или более пиками, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6 и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением $\pm 0,2^\circ$ θ , как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением Cu-K α .

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), характеризующейся десятью или более пиками, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6 и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением $\pm 0,2^\circ$ θ , как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением Cu-K α .

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), характеризующейся пиками, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6 и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением $\pm 0,2^\circ$ θ , как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением Cu-K α .

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется диаграммой рентгеновской порошковой дифрактограммы (XRPD) в значительной степени сходной с показанной на фиг. 1, как определено с помощью дифрактометра с применением трубки с излучением Cu-K α .

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермическим пиком при температуре приблизительно 205°C.

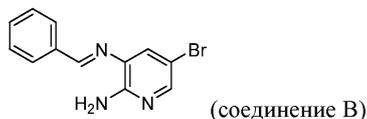
В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) в значительной степени сходной с показанной на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется термограммой термogravиметрического анализа (TGA) в значительной степени сходной с показанной на фиг. 3.

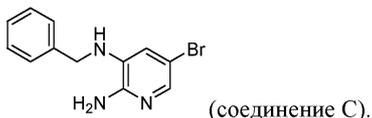
В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим полосы ИК-спектра при приблизительно 3066 см⁻¹ и 1600 см⁻¹.

В некоторых вариантах осуществления форма VII соединения I характеризуется инфракрасным (IR) спектром, в значительной степени сходным с показанным на фиг. 4.

Также в данном документе раскрыты промежуточные соединения, применимые в синтезе ингибиторов бромодомена BET, таких как соединение B:



и соединение C:



В одном варианте осуществления в данном документе раскрыт способ получения терапевтического средства (соединения I), которое модулирует или ингибирует активность белков, содержащих бромодомен BET, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT, которое обладает потенциалом к излечению, лечению или улучшению жизни пациентов, страдающих заболеваниями, опосредованными белками, содержащими бромодомен, такими как определенные виды рака, воспалительные заболевания и сердечно-сосудистые заболевания.

Один вариант осуществления направлен на способ лечения заболевания, которое опосредовано, по меньшей мере частично, белками, содержащими бромодомен BET, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения I в кристаллической форме VII.

В одном варианте осуществления заболевание выбрано из видов рака, воспалительных заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой рак, включая острый В-лимфоцитарный лейкоз, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную лимфому, множественную миелому, первичный плазмоклеточный лейкоз, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желудка, глиобластома, рак предстательной железы, рак яичника и нейробластома.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой рак предстательной железы.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой рак молочной железы.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой положительный по рецептору эстрогена рак молочной железы.

В одном варианте осуществления субъект является человеком.

При лечении заболевания, по меньшей мере частично опосредованного белками, содержащими бромодомен ВЕТ, у нуждающегося в этом субъекта, то субъект может получить пользу от лечения с помощью комбинации лекарственных средств. Например, форму или формы соединения I, описанные в данном документе, можно комбинировать с одним или несколькими терапевтическими средствами в одной композиции или в композициях, вводимых по отдельности, которые можно вводить одновременно, последовательно или в соответствии с указанным режимом лечения.

В одном варианте осуществления форму соединения I, описанную в данном документе, можно вводить последовательно с дополнительным (дополнительными) терапевтическим (терапевтическими) средством (средствами). Последовательно означает, что формы соединения I и дополнительное (дополнительные) терапевтическое (терапевтические) средство (средства) вводят в моменты, разделенные промежутками времени в несколько секунд (например, 15 с, 30 с, 45 с, 60 с или меньше), в несколько минут (например, 1 мин, 2 мин, 5 мин или меньше, 10 мин или меньше, 15 мин или меньше), в 1-8 ч, в 1-7 дней или в 1-4 недели. При последовательном введении форму или формы соединения I, описанные в данном документе, и дополнительное (дополнительные) терапевтическое (терапевтические) средство (средства) можно вводить двумя или более введениями и в составе отдельных композиций или лекарственных форм, которые могут содержаться в одной упаковке или в разных упаковках.

В одном варианте осуществления форму или формы соединения I, описанные в данном документе, можно комбинировать с одним или несколькими терапевтическими средствами, применяемыми для лечения рака.

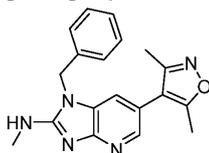
В одном варианте осуществления соединение I в форме VII, описанное в данном документе, можно комбинировать с одним или несколькими терапевтическими средствами, применяемыми для лечения рака.

В одном варианте осуществления соединение I в форме VII, описанное в данном документе, можно комбинировать с терапевтическим средством, выбранным из антагониста рецептора андрогена, ингибитора синтеза андрогена, ингибитора ароматазы, селективного модулятора рецептора эстрогена, селективного супрессора эстрогена, ингибитора полимеразы поли-АДФ-рибозы (PARP) или иммунотерапевтического средства.

В одном варианте осуществления соединение I в форме VII, описанное в данном документе, можно комбинировать с терапевтическим средством, выбранным из абиратерона (Zytiga), энзалутамида (Xtandi), апалутамида (ARN-509, Egleada), даролутамида, фулвестранта, эксеместана, талазопариба, олапариба, велипариба, рукапариба, талазопариба, нирапариба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба и ритуксимаба.

Перечень иллюстративных вариантов осуществления включает следующие пункты.

1. Твердая форма соединения, характеризующегося формулой



соединение I,

где твердая форма является кристаллической.

2. Твердая форма по варианту осуществления 1, которая представляет собой ангидрат.

3. Твердая форма по варианту осуществления 1, где твердая форма представляет собой форму VII.

4. Твердая форма по варианту осуществления 3, характеризующаяся тремя или более характеристическими пиками XRPD, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6 и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением $\pm 0,2^\circ \theta$, как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением $\text{Cu-K}\alpha$.

5. Твердая форма по варианту осуществления 3, характеризующаяся шестью или более характеристическими пиками XRPD, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6 и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением $\pm 0,2^\circ \theta$, как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением $\text{Cu-K}\alpha$.

6. Твердая форма по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, по сути аналогичной таковой, представленной на фиг. 1.

7. Твердая форма по любому из вариантов осуществления 1-6, характеризующаяся термограммой DSC с эндотермическим пиком при температуре приблизительно 205°C.

8. Твердая форма по любому из вариантов осуществления 1-6, характеризующаяся термограммой DSC, по сути аналогичной таковой, представленной на фиг. 2.

9. Твердая форма по любому из вариантов осуществления 1-7, характеризующаяся термограммой TGA, по сути аналогичной таковой, представленной на фиг. 3.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из вариантов осуществления 1-9 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

11. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из вариантов осуществления 1-9 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 10.

12. Способ по варианту осуществления 11, где рак представляет собой острый В-лимфоцитарный лейкоз, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную лимфому, множественную миелому, первичный плазмноклеточный лейкоз, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желудка, глиобластому, рак предстательной железы, рак яичника или нейробластому.

13. Способ по варианту осуществления 12, где рак представляет собой рак предстательной железы.

14. Способ по варианту осуществления 12, где рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

15. Способ по варианту осуществления 12, где рак представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

16. Способ по варианту осуществления 12, где рак представляет собой рак молочной железы.

17. Способ по варианту осуществления 12, где рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

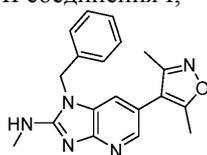
18. Способ по варианту осуществления 12, где рак представляет собой положительный по рецептору эстрогена рак молочной железы.

19. Способ лечения воспалительного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из вариантов осуществления 1-9 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 10.

20. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из вариантов осуществления 1-9 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 10.

21. Способ по варианту осуществления 11, где субъект является человеком.

22. Способ получения формы VII соединения I,



(соединение I),

включающий осаждение формы VII из раствора, содержащего соединение I и один или более растворителей.

23. Способ по варианту осуществления 22, где растворители представляют собой этанол, трет-бутилметилловый эфир (MTBE) или их смесь.

24. Способ по варианту осуществления 22, где осаждение проводят посредством

(1) охлаждения раствора соединения I в этаноле;

(2) добавления затравочных кристаллов формы VII соединения I в раствор;

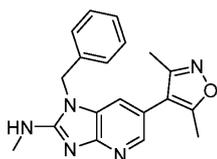
(3) перемешивания смеси в течение приблизительно 10 ч;

(4) дальнейшего охлаждения смеси, и добавления MTBE и

(5) перемешивания в течение приблизительно 3-5 ч с осаждением формы VII соединения I.

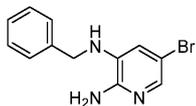
25. Способ по варианту осуществления 24, где MTBE добавляют перед добавлением затравочных кристаллов формы VII соединения I в смесь.

26. Способ получения соединения I,



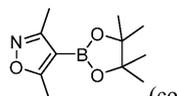
соединение I,

включающий стадии (a)-(d):
(a) осуществление реакции



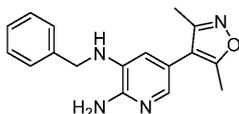
(соединение C)

с соединением G,



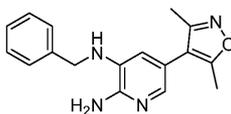
(соединение G),

с получением соединения D,



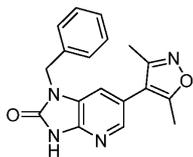
соединение D;

(b) осуществление реакции соединения D,



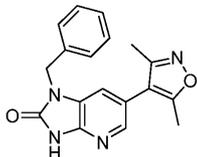
(соединение D),

с первым реагентом с получением соединения E,



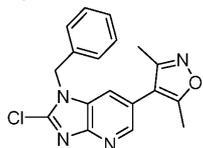
(соединение E);

(c) осуществление реакции соединения E,



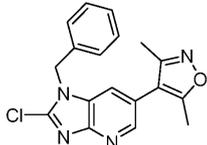
(соединение E),

с хлорирующим средством с получением соединения F,



(соединение F); и

(d) осуществление реакции соединения F,



(соединение F),

с метиламином.

27. Способ по варианту осуществления 26, где стадию (a) проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла и основания.

28. Способ по варианту осуществления 27, где катализатор на основе переходного металла представляет собой палладиевый катализатор.

29. Способ по варианту осуществления 28, где палладиевый катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

30. Способ по варианту осуществления 27, где основание представляет собой карбонат щелочного металла.

31. Способ по варианту осуществления 27, где основание представляет собой K_3PO_4 .

32. Способ по варианту осуществления 26, где первый реагент на стадии (b) представляет собой карбонилдиимидазол (CDI), а стадию (b) проводят в растворителе.

33. Способ по варианту осуществления 32, где растворитель представляет собой апротонный растворитель.

34. Способ по варианту осуществления 32, где растворитель представляет собой DMSO.

35. Способ по варианту осуществления 32, где стадия (b) включает добавление воды в реакционную смесь и осаждение соединения E.

36. Способ по варианту осуществления 26, где стадию (c) проводят в присутствии основания.

37. Способ по варианту осуществления 36, где хлорирующее средство представляет собой фосфорилхлорид (POCl_3).

38. Способ по варианту осуществления 36, где основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA).

39. Способ по варианту осуществления 36, где применяют 4-5 или 8-9 молярных эквивалентов POCl_3 и 1,0-1,1 или 2,5 молярных эквивалентов DIPEA относительно соединения E.

40. Способ по варианту осуществления 36, дополнительно включающий совместную перегонку с этилацетатом перед гашением реакции раствором NaHCO_3 .

41. Способ по варианту осуществления 36, где соединение F выделяют посредством кристаллизации из смеси этилацетат/н-гептан.

42. Способ по варианту осуществления 26, где стадию (d) проводят с применением 2 М метиламина в THF.

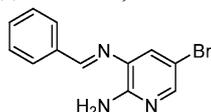
43. Способ по варианту осуществления 26, где стадию (d) проводят при 20-30°C.

44. Способ по варианту осуществления 26, где стадия (d) дополнительно включает обработку реакционной смеси, включающую растворение неочищенного продукта в водном растворе HCl и промывание неполярным растворителем с последующей нейтрализацией водным раствором NaOH.

45. Способ по варианту осуществления 26, где стадия (d) дополнительно включает удаление любого количества оставшейся HCl, включающее растворение высушенного материала в этаноле, обработку раствором гидроксида натрия в этаноле с последующим добавлением воды с осаждением продукта.

46. Способ по варианту осуществления 26, где соединение C получают посредством

(e) осуществления реакции соединения B,



(соединение B),

с NaBH_4 в растворителе.

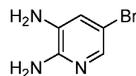
47. Способ по варианту осуществления 46, где растворитель представляет собой спирт.

48. Способ по варианту осуществления 46, где растворитель представляет собой этанол.

49. Способ по варианту осуществления 46, где применяют 0,6 молярных эквивалентов NaBH_4 относительно соединения B.

50. Способ по варианту осуществления 46, дополнительно включающий обработку и выделение, включающие добавление раствора HCl для гашения реакции с последующим добавлением воды с осаждением соединения C.

51. Способ по варианту осуществления 46, где соединение B получают посредством осуществления реакции соединения A,



(соединение A),

с бензальдегидом в присутствии кислоты.

52. Способ по варианту осуществления 51, где кислота представляет собой уксусную кислоту.

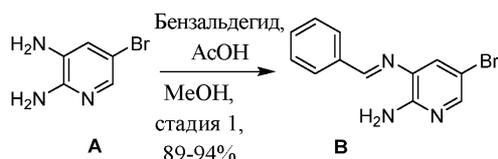
53. Способ по варианту осуществления 51, дополнительно включающий растворитель, где растворитель представляет собой метанол.

54. Способ по варианту осуществления 51, дополнительно включающий добавление раствора NaHCO_3 в реакционную смесь после завершения реакции с осаждением соединения B.

Примеры

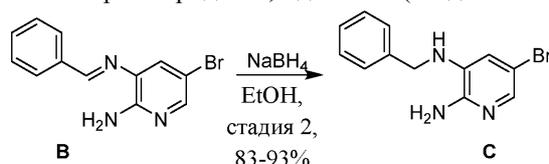
Общие способы. FT-IR соединения I получали с помощью FT-IR-спектрофотометра Nicolet 380. TGA-анализ проводили на приборе, представляющем собой термогравиметрический анализатор TA Q5000. DSC-анализ проводили на приборе TA Q2000, представляющем собой дифференциальный сканирующий калориметр, в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин. Дифрактограмму XRPD соединения I получали на приборе, представляющем собой дифрактометр Bruker D8 advance или сходный, с применением в большинстве случаев следующих настроек: 40 кВ, 40 мА, $K_\alpha=1,5406 \text{ \AA}$ (радиационная труба Cu- K_α), область сканирования 4-40 град. 2 тета, 15 об/мин, 10 град./мин. ЯМР-эксперименты регистрировали на спектрометре Bruker AV400 МГц.

Пример 1. Синтез 5-бром- N^3 -(фенилметил)пиридин-2,3-диамина (соединения B).



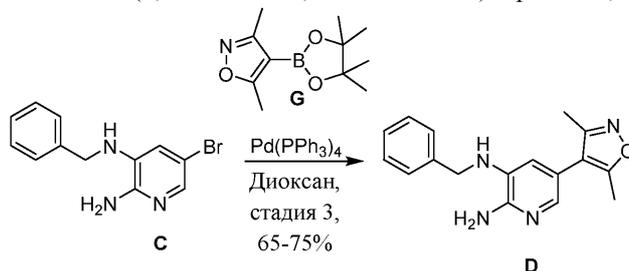
Соединение А (12,47 кг) растворяли в метаноле (100 кг) и уксусной кислоте (2,3 кг) в реакторе. Раствор охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 0,5-1 ч, и по каплям добавляли бензальдегид (56,4 г) в течение 2 ч. Сразу после завершения реакции (5-10 ч) добавляли воду (53 кг) в течение 2 ч и по каплям добавляли раствор NaHCO₃ (7% в воде) в течение 2 ч, при этом поддерживали низкую температуру (0-5°C). Смесь перемешивали в течение 3 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали смесью метанол/вода 1:1 с последующим высушиванием с получением соединения В при выходе 94% и чистотой +99%, определенной с помощью HPLC. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,75 (1H), 8,04 (2H), 7,93 (1H), 7,65 (1H), 7,50-7,60 (3H).

Пример 2. Синтез N³-бензил-5-бромпиридин-2,3-диамина (соединения С).



Соединение В (17,1 кг) растворяли в этаноле (140 кг) и порциями добавляли NaBH₄ (1,4 кг), поддерживая температуру в диапазоне, составляющем 15-25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 8-15 ч до завершения реакции, как определено с помощью HPLC. Добавляли раствор HCl (2н., 12 кг), доводя рН до 6-7, с последующим добавлением воды (350 кг) по каплям в течение 5 ч, поддерживая температуру в диапазоне, составляющем 15-25°C. Смесь перемешивали в течение 1-5 ч, фильтровали и промывали смесью этанол/вода (соотношение 1:1, 50 кг). Твердое вещество высушивали при ~60°C в течение 15-20 ч с получением соединения С (выход 14,35 кг (83%), чистота 99%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,2-7,4 (6H), 6,55 (1H), 5,70-5,83 (3H), 4,30 (2H).

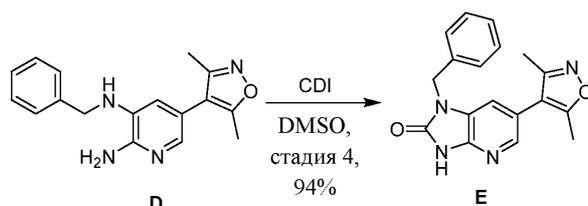
Пример 3. Синтез N³-бензил-5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)пиридин-2,3-диамина (соединения D).



Смешивали соединение С (14,2 кг), соединение G (14,8 кг) и трехосновный тригидрат фосфата калия (22,0 кг) с последующим добавлением 1,4-диоксана (145 кг) и воды (28 кг) и перемешивали в течение 1-2 часов. Полученную смесь тщательно продували азотом. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,9 кг), раствор тщательно продували азотом и нагревали до 90-95°C, пока соотношение соединения С и соединения D не составило не более 1%, как измерено с помощью HPLC (16-20 ч). После охлаждения до 20-30°C реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали 1,4-диоксаном (25 кг), водную фазу удаляли и органическую фазу концентрировали. Воду (96 кг) добавляли по каплям при 40-45°C, смесь охлаждали до 20-25°C и смесь перемешивали 1-2 ч до тех пор, пока количество соединения D, остающееся в остаточных растворах, не составило не более 0,5%. Соединение D выделяли посредством фильтрации и последовательно промывали смесью 1,4-диоксан/вода (соотношение 1:2, 25 кг) и трет-бутилметилэфиром (27 кг). Влажный осадок на фильтре перемешивали в метилхлориде (658 кг) при 40-45°C до растворения всех твердых веществ и добавляли силикагель (7,0 кг). После перемешивания в течение 0,5-1 ч смесь охлаждали до 20-25°C, фильтровали, промывали дихлорметаном (85 кг), затем концентрировали. Смесь охлаждали и добавляли трет-бутилметилэфир (56 кг) по каплям при 35-40°C. Реактор охлаждали до 5-10°C и перемешивали в течение 2-3 ч. Продукт выделяли посредством фильтрации, промывали метил-трет-бутиловым эфиром и высушивали до тех пор, пока уровни метилхлорида, трет-бутилметилового эфира и влаги не составили не более 0,5%, с получением соединения D (выход 9,7 кг (65%), чистота 99%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,30-7,45 (4H), 7,20-7,25 (2H), 6,35 (1H), 5,65-5,80 (3H), 4,30-4,40 (2H), 2,15 (3H), 1,95 (3H). В качестве альтернативы влажный осадок на фильтре получали после промывания последовательно смесью 1,4-диоксан/вода и МТВЕ можно очищать с применением суспензии этанола (5 об.) при 30-40°C в течение 1-3 ч с последующим высушиванием до тех пор, пока уровни влажности не составили не более 0,5%, а уровни этанола не составили не более 0,5%.

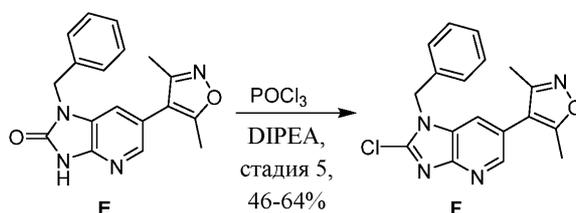
Пример 4. Синтез 1-бензил-6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (со-

единения E).



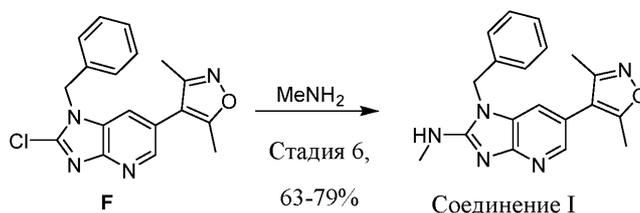
Карбонилдиимидазол в виде твердого вещества (8,4 кг) добавляли (CDI можно добавлять порциями) к перемешиваемой смеси соединения D (10,0 кг) и диметилсульфоксида (35 кг). Смесь нагревали до 55-60°C в течение 1-3 ч или 35-40°C до тех пор, пока соотношение соединения D и соединения E не составило не более 0,5%. Смесь охлаждали до 35-40°C и добавляли воду в течение 4 ч. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Продукт выделяли посредством фильтрации и промывали водой. Перед сушкой с применением нагревания и вакуума проверяли, чтобы содержание диметилсульфоксида составляло не более 0,5%. Высушивание завершали, когда уровень влажности составлял не более 0,5%. Получали соединение E (выход 9,8 кг, 94%, чистота 99,9%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11,85 (1H), 7,90 (1H), 7,20-7,45 (6H), 5,05 (2H), 3,57 (3H), 2,35 (3H), 2,15 (3H).

Пример 5. Синтез 4-[1-бензил-2-хлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил]-3,5-диметил-1,2-оксазола (соединения F).



Смешивали соединение E (9,6 кг) и оксихлорид фосфора (40 кг), а затем обрабатывали диизопропилиламином (DIPEA) (9,8 кг) по каплям при 50°C. Полученную смесь нагревали до 95-100°C в течение 60-70 ч. После завершения реакции смесь концентрировали, затем охлаждали. Добавляли этилацетат и смесь концентрировали под вакуумом 3 раза, совместно перегоняя с этилацетатом. К концентрату добавляли этилацетат (EtOAc) (114 кг), смесь охлаждали до температуры окружающей среды, а затем медленно добавляли к водному раствору бикарбоната натрия (7%), поддерживая температуру смеси при 15-25°C. Органическую фазу отделяли и органический слой дважды промывали водным раствором бикарбоната натрия (7%), а затем водой. Органическую фазу концентрировали, добавляли этилацетат (288 кг) и смесь концентрировали, чтобы гарантировать, что уровень влажности составляет не более 0,2%. Смесь в этилацетате обесцвечивали углем (CUNO, содержащим 1,2 кг активированного угля). Смесь концентрировали и добавляли н-гептан (23 кг). Продукт выделяли посредством фильтрации и сушили под вакуумом. Сушку завершали, когда содержание остаточной влаги, этилацетата и н-гептана составляло не более 0,5%. Получали соединение F (4,95 кг, 46%, чистота 95%). ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 8,40 (1H), 7,90 (1H), 7,25-7,45 (5H), 5,65 (2H), 2,37 (3H), 2,22 (3H).

Пример 6. 1-Бензил-6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин (соединение I).



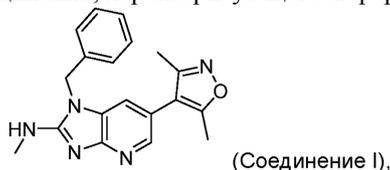
Соединение F (4,54 кг) смешивали с метиламином в тетрагидрофуране (THF) (31,9 кг, 2 М) и перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока соотношение соединения F и соединения I не составило не более 0,1%, как определено с помощью HPLC. После завершения реакции смесь концентрировали под вакуумом, добавляли воду (34 кг) по каплям для поддержания температуры окружающей среды, перемешивали в течение 1-1,5 ч и продукт выделяли посредством фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой. Влажный осадок на фильтре помещали в реактор и добавляли воду (17 кг), а затем добавляли хлористоводородную кислоту (36 кг, 35%) и перемешивали в течение 2 ч для растворения твердых веществ. Полученный раствор дважды промывали метиленхлоридом для удаления примесей. Водный раствор нейтрализовывали посредством добавления раствора гидроксида натрия (14,5 кг, 15%) по каплям в течение 1,5 ч и перемешивали в течение 5 ч. Соединение I выделяли посредством фильтрации, промывали водой и сушили под вакуумом. При необходимости удаления любого количества оставшейся хлористоводородной кислоты высушенный материал растворяли в этаноле (13,4 кг), обрабатывали раствором гидроксида натрия в этаноле (0,2 кг NaOH в 4 кг этанола) и перемешивали в течение

1 ч с последующим добавлением 70 кг воды с осаждением продукта. Соединение I выделяли посредством фильтрации, промывали водой и сушили. При необходимости соединение I можно дополнительно очищать посредством суспендирования в горячей воде.

Соединение I в сухом виде растворяли в этаноле (16,2 кг) и полученный раствор фильтровали в чистой комнате. Раствор этанола азеотропно высушивали с абсолютным этанолом. Полученную смесь нагревали для растворения продукта и концентрировали. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником для растворения любого твердого вещества и медленно охлаждали с добавлением затравки (форма VII соединения I). Смесь перемешивали при 50-60°C в течение 10 ч. XRPD указывала на форму VII. Смесь дополнительно охлаждали до 45-50°C и перемешивали при 45-50°C в течение 3 ч, XRPD указывала на то, что это была форма VII. Трет-бутилметиловый эфир (МТВЕ) (26 кг) добавляли по каплям при 45-50°C в течение по меньшей мере 4 ч и перемешивали в течение 1 ч при 45-50°C. Смесь охлаждали до 20-30°C в течение 3 ч и перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали и ополаскивали с помощью МТВЕ и высушивали с получением формы VII соединения I (2,82 кг, 63%, чистота >99%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,96 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7,42 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7,37 (q, 1H, J=4,2 Гц), 7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,00 (d, 3H, 4,5 Гц), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): d 164,8, 158,4, 157,7, 156,0, 141,1, 136,4, 128,6 (2C), 127,5, 127,4, 127,2 (2C), 115,8, 114,2 (2C), 44,5, 29,3, 11,2, 10,3). В качестве альтернативы МТВЕ можно добавлять перед добавлением затравочных кристаллов формы VII соединения I в смесь.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения, характеризующегося формулой



где кристаллическая форма является формой VII, характеризующейся тремя или более характеристическими пиками XRPD, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6 и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением ±0,2° 2θ, как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением Cu-K_α.

2. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся шестью или более характеристическими пиками XRPD, соответствующими значениям 2-тета при 7,2, 10,3, 11,2, 12,0, 13,8, 13,9, 15,2, 15,6, 16,5, 17,3, 20,7, 20,9, 21,6 и 22,5°, где каждый пик представлен с отклонением ±0,2° 2θ, как определено с помощью дифрактометра с применением рентгеновской трубки с излучением Cu-K_α.

3. Кристаллическая форма по любому из пп.1, 2, характеризующаяся термограммой DSC с эндотермическим пиком при температуре приблизительно 205°C.

4. Кристаллическая форма по любому из пп.1-3, характеризующаяся:

(a) дифрактограммой XRPD, по существу аналогичной таковой, представленной на фиг. 1;

(b) термограммой DSC, по существу аналогичной таковой, представленной на фиг. 2; или

(c) термограммой TGA, по существу аналогичной таковой, представленной на фиг. 3.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-4 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

6. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5.

7. Способ по п.6, где рак представляет собой острый В-лимфоцитарный лейкоз, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную лимфому, множественную миелому, первичный плазмноклеточный лейкоз, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желудка, глиобластома, рак предстательной железы, рак яичника или нейробластома.

8. Способ по п.7, где рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

9. Способ по п.7, где рак представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

10. Способ по п.7, где рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

11. Способ по п.7, где рак представляет собой положительный по рецептору эстрогена рак молочной железы.

12. Способ лечения воспалительного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5.

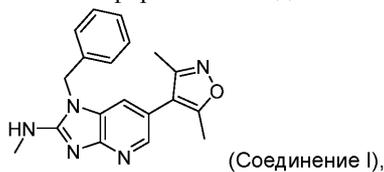
13. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому

из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5.

14. Способ по п.6, п.12 или п.13, где субъект является человеком.

15. Способ по любому из пп.6-14, где кристаллическую форму VII соединения I вводят в комбинации с одним или более дополнительным терапевтическим средством.

16. Способ получения кристаллической формы VII соединения I,



включающий осаждение формы VII из раствора, содержащего соединение I и этанол, трет-бутилметиловый эфир (МТВЕ) или их смесь.

17. Способ по п.16, где осаждение проводят посредством

(1) охлаждения раствора соединения I в этаноле;

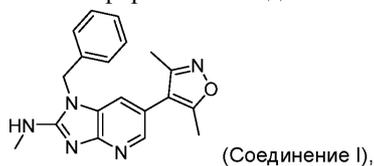
(2) необязательно, добавления затравочных кристаллов формы VII соединения I в указанный этанольный раствор с образованием смеси;

(3) перемешивания смеси в течение приблизительно 10 ч;

(4) дальнейшего охлаждения смеси, добавления МТВЕ и

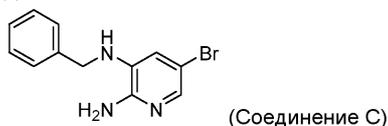
(5) перемешивания в течение приблизительно 3-5 ч с осаждением формы VII соединения I.

18. Способ получения кристаллической формы VII соединения I,

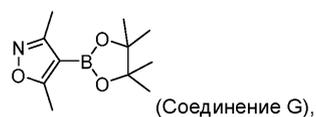


включающий следующие стадии:

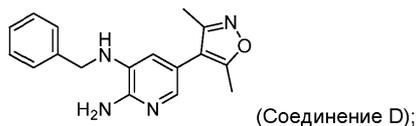
(a) осуществление реакции соединения С:



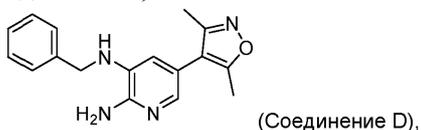
с соединением G,



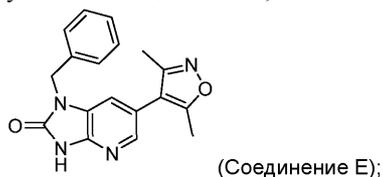
с получением соединения D,



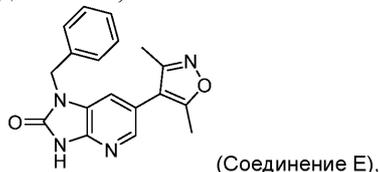
(b) осуществление реакции соединения D,



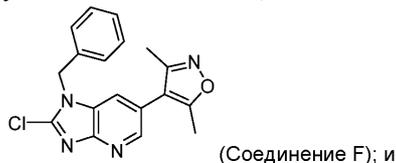
с карбонилдимидазолом с получением соединения E,



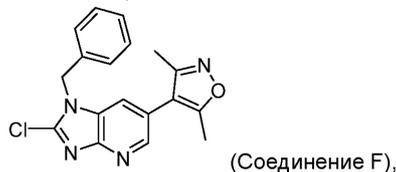
(c) осуществление реакции соединения E,



с хлорирующим агентом с получением соединения F,



(d) осуществление реакции соединения F,



с метиламином;и

где способ дополнительно включает осаждение формы VII из раствора, содержащего соединение I и этанол, трет-бутилметилловый эфир (МТВЕ) или их смесь.

19. Способ по п.18, где осаждение формы VII проводят посредством

(1) охлаждения раствора соединения I в этаноле;

(2) необязательно, добавления затравочных кристаллов формы VII соединения I в указанный этанольный раствор с образованием смеси;

(3) перемешивания смеси в течение приблизительно 10 ч;

(4) дальнейшего охлаждения смеси, добавления МТВЕ и

(5) перемешивания в течение приблизительно 3-5 ч с осаждением формы VII соединения I.

20. Способ по п.18 или 19, где стадию (а) проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла и первого основания.

21. Способ по п.20, где катализатор на основе переходного металла представляет собой палладиевый катализатор.

22. Способ по п.21, где палладиевый катализатор представляет собой Pd(PPh₃)₄.

23. Способ по п.20, где первое основание представляет собой карбонат щелочного металла.

24. Способ по п.20, где первое основание представляет собой K₃PO₄.

25. Способ по п.18 или 19, где стадию (b) проводят в первом растворителе.

26. Способ по п.25, где первый растворитель представляет собой апротонный растворитель.

27. Способ по п.25, где первый растворитель представляет собой ДМСО.

28. Способ по п.25, где стадия (b) включает добавление воды в реакционную смесь и осаждение соединения E.

29. Способ по п.18 или 19, где стадию (c) проводят в присутствии второго основания.

30. Способ по п.18 или 19, где хлорирующий агент представляет собой фосфорилхлорид (POCl₃).

31. Способ по п.18 или 29, где второе основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA).

32. Способ по п.29, где применяют 8-9 молярных эквивалентов POCl₃ и 2,5 молярных эквивалента DIPEA относительно соединения E.

33. Способ по п.29, дополнительно включающий совместную перегонку с этилацетатом перед гашением реакции раствором NaHCO₃.

34. Способ по п.29, где соединение F выделяют посредством кристаллизации из смеси этилацетат/н-гептан.

35. Способ по п.18 или 19, где стадию (d) проводят с применением 2 М метиламина в ТГФ.

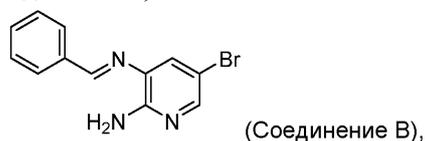
36. Способ по п.18 или 19, где стадию (d) проводят при 20-30°C.

37. Способ по п.18 или 19, где стадия (d) дополнительно включает обработку реакционной смеси, включающую растворение неочищенного продукта в водном растворе HCl, промывание неполярным растворителем с последующей нейтрализацией водным раствором NaOH и выделение высушенного материала.

38. Способ по п.37, где стадия (d) дополнительно включает удаление любого количества оставшейся HCl, включающее растворение указанного высушенного материала в этаноле, обработку раствором гидроксида натрия в этаноле с последующим добавлением воды с осаждением продукта.

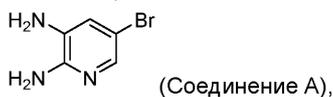
39. Способ по п.18 или 19, где соединение С получают посредством

(e) осуществления реакции соединения В,



с NaBH₄ во втором растворителе.

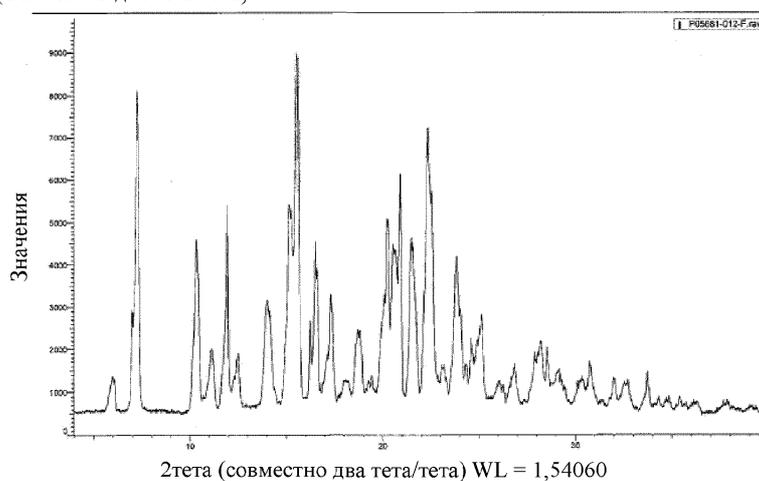
40. Способ по п.39, где второй растворитель представляет собой спирт.
 41. Способ по п.39, где второй растворитель представляет собой этанол.
 42. Способ по п.39, где применяют 0,6 молярных эквивалента NaBH_4 относительно соединения В.
 43. Способ по п.39, дополнительно включающий обработку и выделение, включающие добавление раствора HCl для гашения реакции с последующим добавлением воды с осаждением соединения С.
 44. Способ по п.39, где соединение В получают посредством (f) осуществления реакции соединения А,



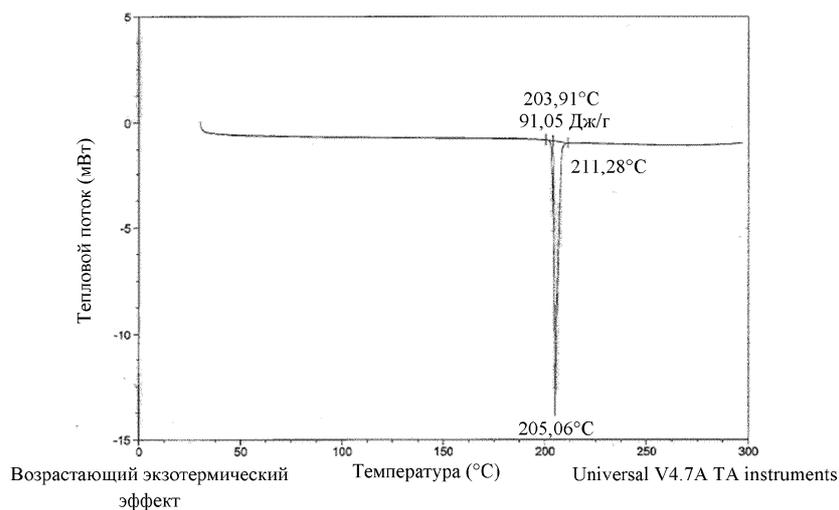
с бензальдегидом в присутствии кислоты.

45. Способ по п.44, где кислота представляет собой уксусную кислоту.
 46. Способ по п.44, где соединение А реагирует с бензальдегидом в присутствии указанной кислоты и метанола.
 47. Способ по п.44, дополнительно включающий добавление раствора NaHCO_3 в реакционную смесь после завершения реакции с осаждением соединения В.

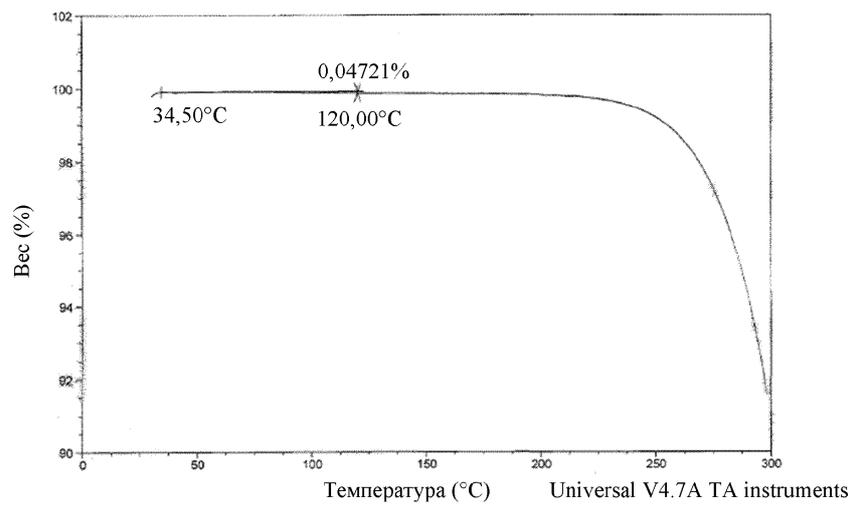
(Совместно два тета/тета)



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2