

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391386** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.09.04**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.11.05**

(51) Int. Cl. **C07D 413/14** (2006.01)  
**C07C 237/46** (2006.01)  
**C07C 255/53** (2006.01)  
**C07C 255/60** (2006.01)  
**C07D 211/34** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА PD-1/PD-L1, А ТАКЖЕ ЕГО СОЛИ И КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ**

---

(31) **63/110,792**

(32) **2020.11.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/058334**

(87) **WO 2022/099071 2022.05.12**

(71) Заявитель:

**ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:

**Ван Дэнцинь, Карпер Дэниел, Цзя**

**Чжунцзян, Шэнь Бо, Склафани**

**Джозеф А., Уилсон Роберт, Чжоу**

**Цзячэн (US), Сулейман Осама, Райт**

**Марк (GB)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к способам и промежуточным соединениям для получения ингибитора PD-1/PD-L1 (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(диформетил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, а также к его солям и кристаллическим формам, причем ингибитор PD-1/PD-L1, его твердые формы и солевые формы применимы при лечении различных заболеваний, в том числе инфекционных заболеваний и рака.

**A1**

**202391386**

**202391386**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578211EA/061

### СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА PD-1/PD-L1, А ТАКЖЕ ЕГО СОЛИ И КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

#### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по отношению к предварительной заявке США № 63/110,792, поданной 6 ноября 2020 г., которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка относится к способам и промежуточным соединениям для получения ингибитора PD-1/PD-L1 (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, а также к его солям и кристаллическим формам, где ингибитор PD-1/PD-L1 и его твердые формы и кристаллические формы применимы при лечении различных заболеваний, в том числе инфекционных заболеваний и рака.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Иммунная система играет важную роль в контроле и устранении заболеваний, таких как рак. Тем не менее, раковые клетки часто развивают стратегии избегания или подавления иммунной системы, чтобы способствовать своему росту. Одним из таких механизмов является изменение экспрессии костимулирующих и коингибирующих молекул, экспрессируемых в иммунных клетках (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). Было доказано, что блокировка передачи сигналов ингибирующей иммунной контрольной точки, такой как PD-1, является многообещающим и эффективным способом лечения.

Белок программируемой гибели клеток 1 (PD-1), также известный как CD279, представляет собой рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый в активированных Т-клетках, Т-клетках-естественных киллерах, В-клетках и макрофагах (Greenwald et al., Annu. Rev. Immunol. 2005, 23:515-548; Okazaki and Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). Он функционирует в качестве неотъемлемой системы отрицательной обратной связи для предотвращения активации Т-клеток, что, в свою очередь, снижает аутоиммунитет и способствует аутоотолерантности. Кроме того, известно, что PD-1 играет решающую роль в подавлении антиген-специфического ответа Т-клеток при таких заболеваниях, как рак и вирусная инфекция (Sharpe et al, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow et al, J. Clinical Oncol. 2015, 1-9).

Структура PD-1 состоит из внеклеточного варибельного домена иммуноглобулина, за которым следуют трансмембранная область и внутриклеточный домен (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). Внутриклеточный домен содержит два сайта фосфорилирования, расположенных в иммунорецепторном тирозиновом ингибирующем мотиве и иммунорецепторном тирозиновом ингибирующем мотиве переключения, что предполагает, что PD-1 негативно регулирует сигналы, опосредованные Т-клеточным рецептором. PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2 (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261-268), и они различаются профилями экспрессии. Белок PD-L1 будет иметь повышенную регуляцию в макрофагах и дендритных клетках в ответ на обработку липополисахаридом и GM-CSF, а также на Т-клетках и В-клетках при передаче сигналов рецепторами Т-клеток и В-клеток. PD-L1 также экспрессируется на высоком уровне почти во всех опухолевых клетках, и экспрессия дополнительно увеличивается после обработки IFN- $\gamma$  (Iwai et al, PNAS 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5). Фактически, было показано, что состояние экспрессии PD-L1 в опухоли является прогностическим для нескольких типов опухоли (Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015; Huang et al, Oncol Rep 2015; Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464). Экспрессия PD-L2, напротив, более ограничена и экспрессируется в основном дендритными клетками (Nakae et al, J Immunol 2006, 177:566-73). Лигирование PD-1 его лигандами PD-L1 и PD-L2 в Т-клетках обеспечивает сигнал, который ингибирует выработку IL-2 и IFN- $\gamma$ , а также пролиферацию клеток, индуцированную при активации Т-клеточного рецептора (Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34). Механизм включает рекрутинг фосфатаз SHP-2 или SHP-1 для ингибирования передачи сигналов Т-клеточного рецептора, такой как фосфорилирование Syk и Lck (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245). Активация оси активации сигнального пути PD-1 также снижает фосфорилирование петли активации PKC- $\theta$ , что необходимо для активации путей NF- $\kappa$ B и AP1, а также для выработки цитокинов, таких как IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34).

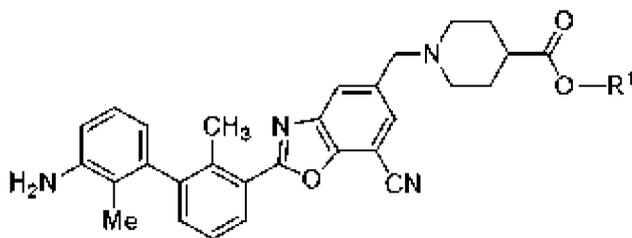
Несколько наборов данных из доклинических исследований на животных показывают, что PD-1 и его лиганды негативно регулируют иммунные ответы. Было показано, что у мышей с дефицитом PD-1 развивается волчаночноподобный гломерулонефрит и дилатационная кардиомиопатия (Nishimura et al, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319-322). С использованием модели хронической инфекции LCMV было показано, что взаимодействие PD-1/PD-L1

ингибирует активацию, распространение и приобретение эффекторных функций вирус-специфических CD8 Т-клеток (Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7). В комбинации эти данные поддерживают разработку терапевтического подхода к блокировке PD-1-опосредованного ингибирующего сигнального каскада с целью усиления или «спасения» Т-клеточного ответа. Соответственно, существует необходимость в новых соединениях и солях, которые блокируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

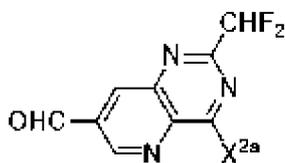
Настоящее изобретение относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающему:

введение в реакцию соединения по формуле А-3:



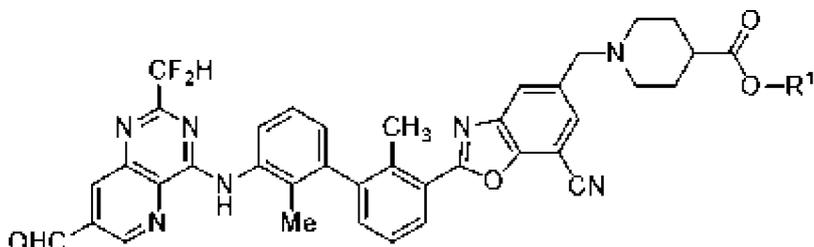
А-3,

или его соли с соединением по формуле А-4:



А-4

или его соли с образованием соединения по формуле А-5:



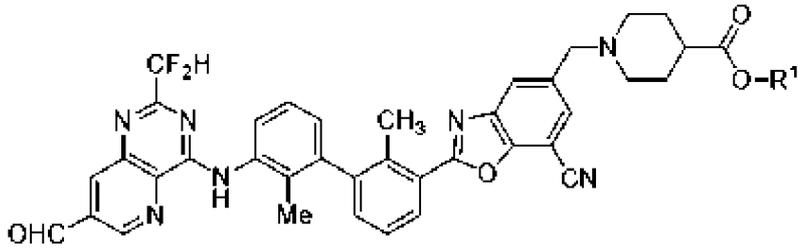
А-5,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и X<sup>2a</sup> представляет собой галоген.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-

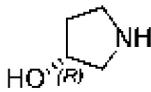
ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающему:

введение в реакцию соединения по формуле A-5:



A-5,

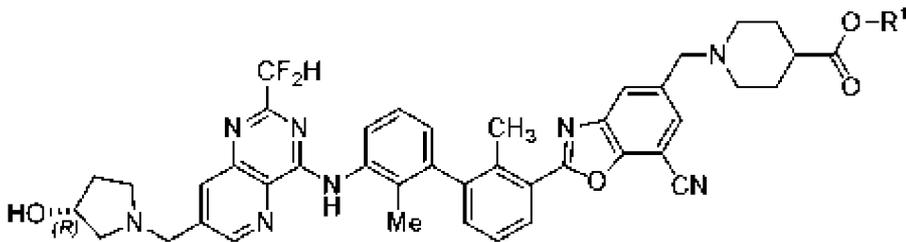
или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

или его соли в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле

A-7:

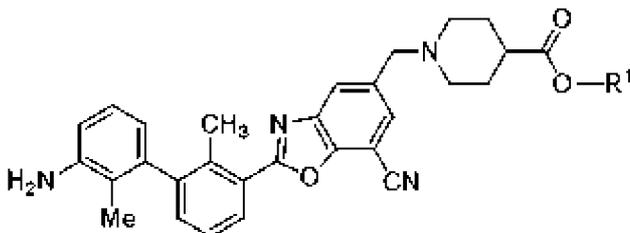


A-7,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

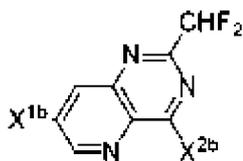
Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающему:

введение в реакцию соединения по формуле A-3:



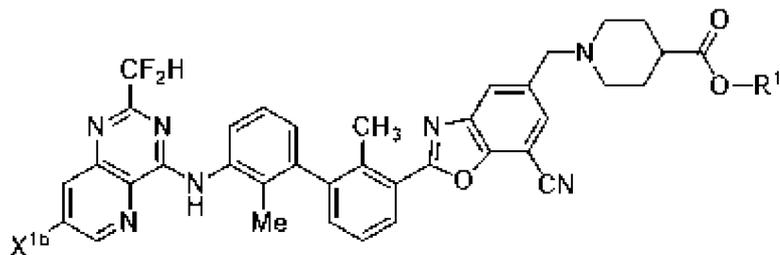
A-3,

или его соли с соединением по формуле B-1:



B-1,

или его соль в присутствии основания с образованием соединения по формуле B-2:

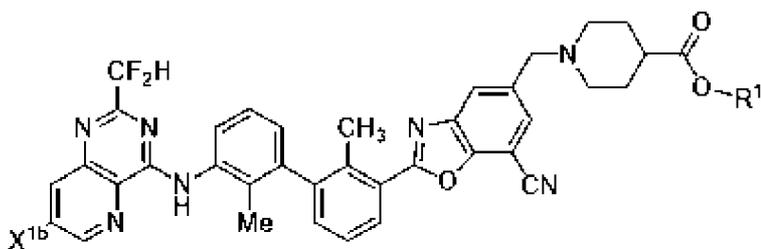


B-2,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и  $X^{1b}$  и  $X^{2b}$  независимо представляют собой галоген.

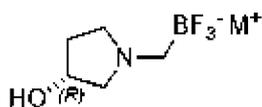
Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающему:

введение в реакцию соединения по формуле B-2:



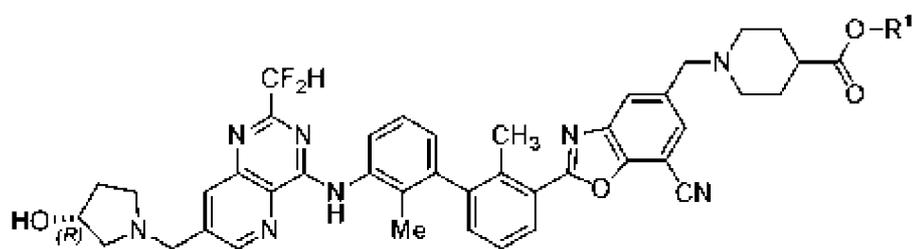
B-2,

или его соли с солью по формуле B-3:



B-3,

где  $M^+$  представляет собой  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  или  $Cs^+$ , в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7:

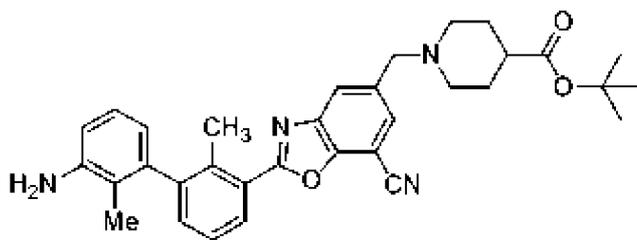


A-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

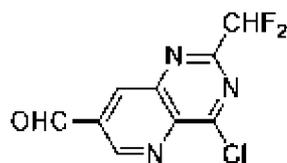
Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающему:

а) введение в реакцию соединения по формуле A-3а:



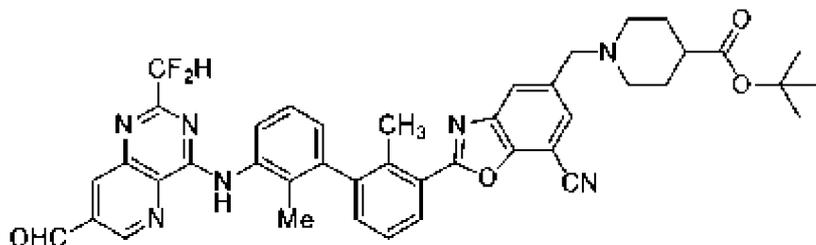
A-3а,

или его соли с соединением по формуле A-4а:



A-4а,

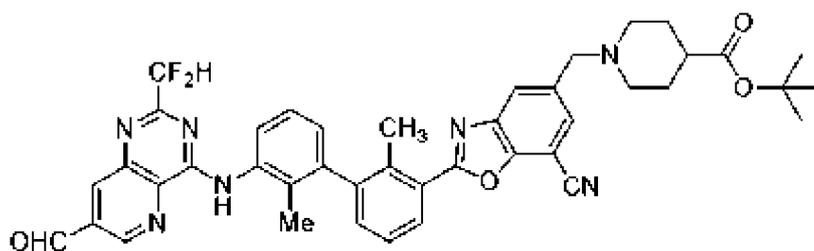
или его солью в присутствии галогенида щелочного металла и основания с образованием соединения по формуле A-5а:



A-5а,

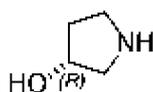
или его соли;

б) введение в реакцию соединения по формуле A-5а:



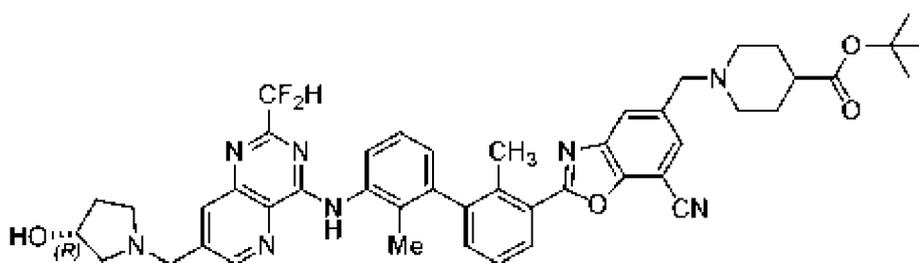
A-5a,

или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

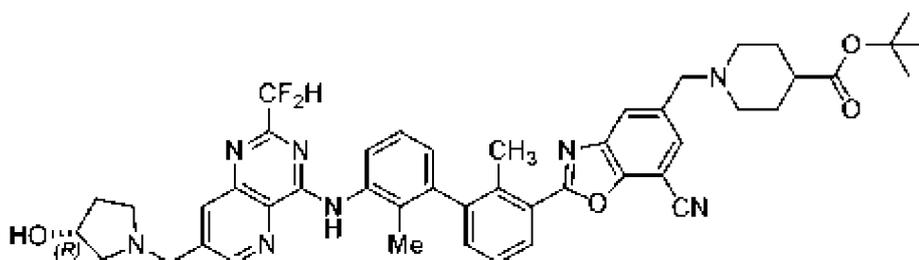
или его солью в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле A-7a:



A-7a,

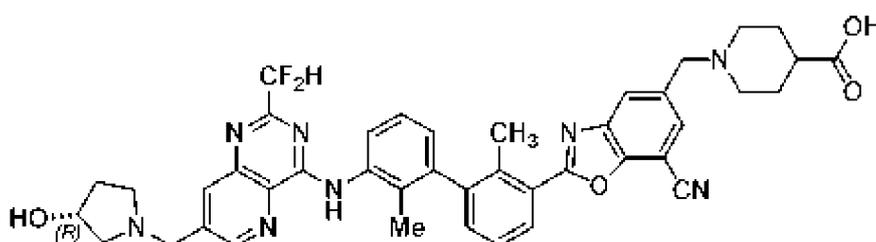
или его соли; и

с) введение в реакцию соединения по формуле A-7a:



A-7a,

или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:



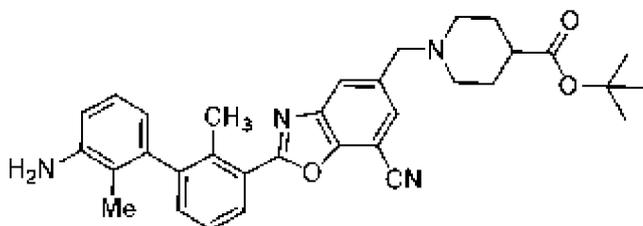
1,

или его соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (R)-1-((7-

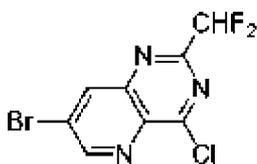
циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающему:

а) введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



А-3а,

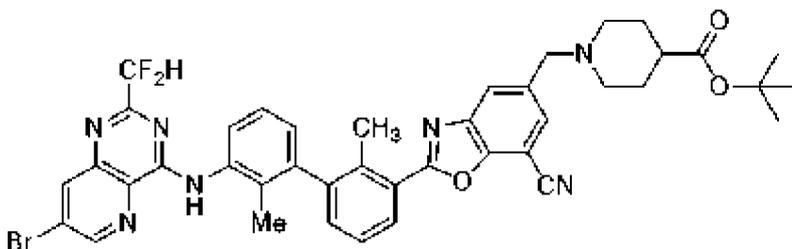
или его соли с соединением по формуле В-1а:



В-1а,

или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-

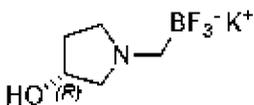
2а:



В-2а,

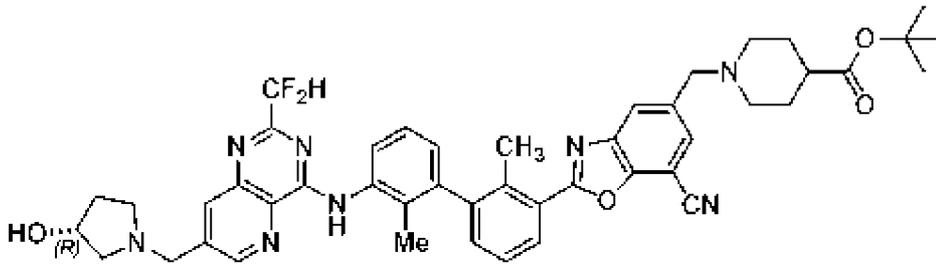
или его соли;

б) введение в реакцию соединения по формуле В-2а или его соли с солью по формуле В-3а:



В-3а,

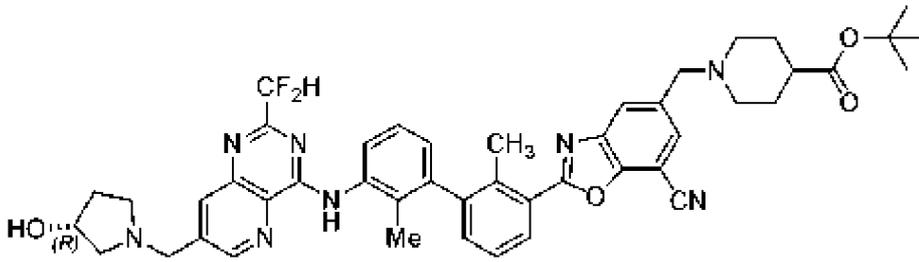
в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле А-7а:



A-7a,

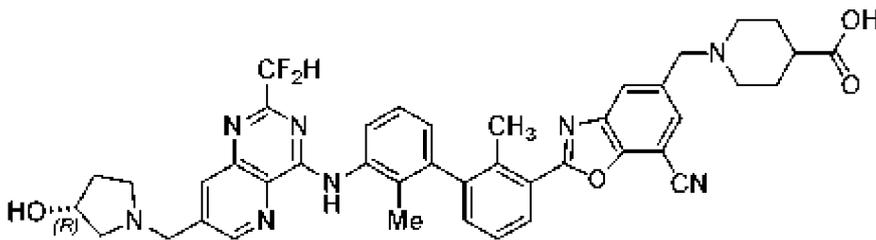
или его соли; и

с) введение в реакцию соединения по формуле A-7a:



A-7a,

или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:

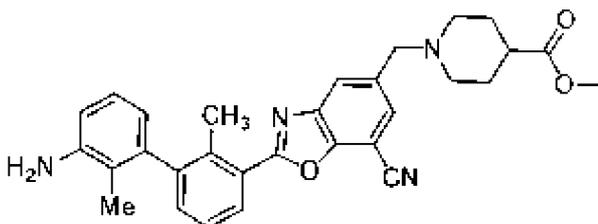


1,

или его соли.

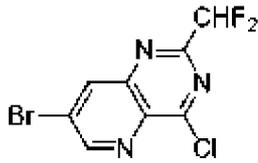
Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающему:

а) введение в реакцию соединения по формуле A-3a':



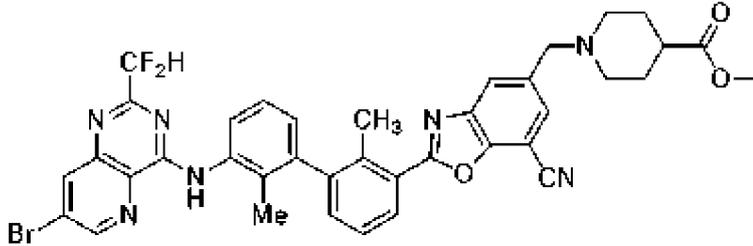
A-3a',

или его соли с соединением по формуле B-1a:



B-1a,

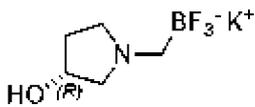
или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле B-2a':



B-2a',

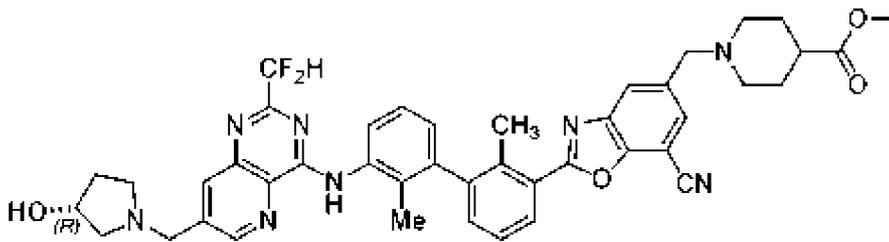
или его соли;

b) введение в реакцию соединения по формуле B-2a' или его соли с солью по формуле B-3a:



B-3a,

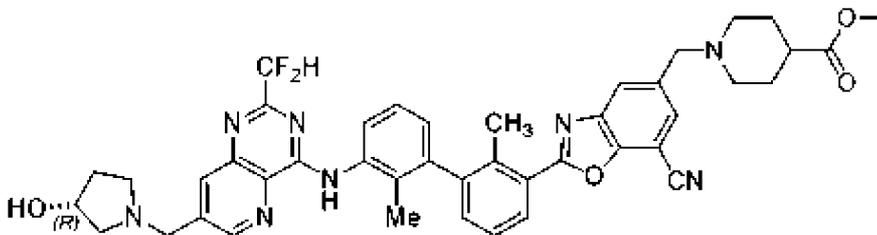
в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a':



A-7a',

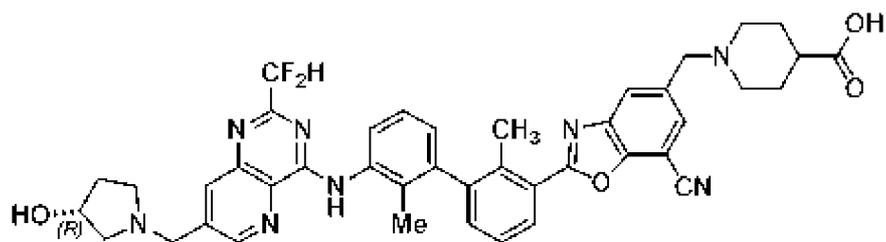
или его соли; и

c) снятие защитных групп с соединения по формуле A-7a':



A-7a',

или его соли в присутствии основания с образованием соединения по формуле 1:

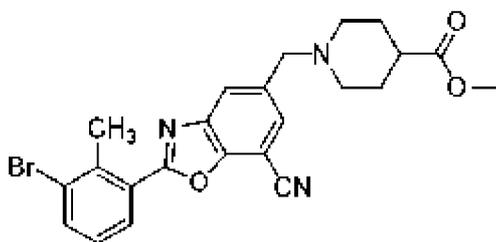


1,

или его соли.

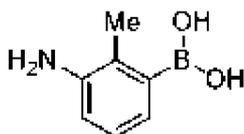
Настоящее изобретение также относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты или ее соли, предусматривающему:

введение в реакцию соединения по формуле A-1a':



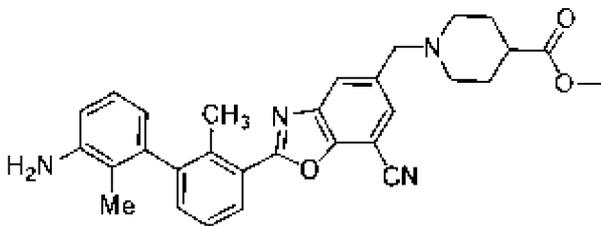
A-1a',

или его соли с соединением по формуле A-2a:



A-2a,

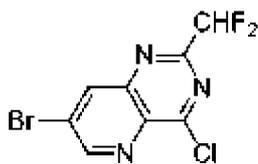
или его солью в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле 3a':



A-3a',

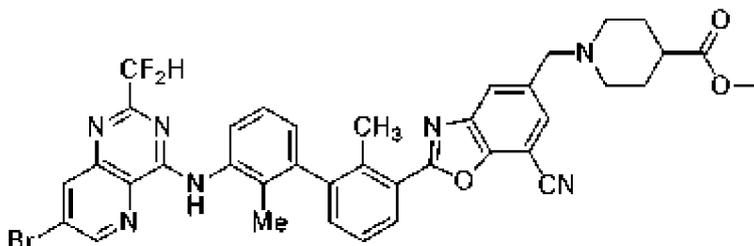
или его соли;

(b) введение в реакцию соединения по формуле A-3a' или его соли с соединением по формуле B-1a:



B-1a,

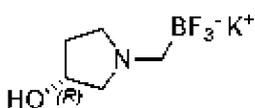
или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле B-2a':



B-2a',

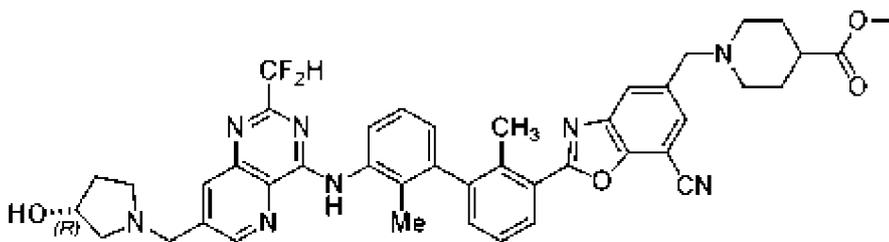
или его соли;

(с) введение в реакцию соединения по формуле B-2a' или его соли с солью по формуле B-3a:



B-3a,

в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a':

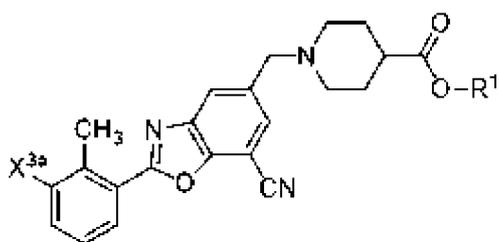


A-7a',

или его соли; и

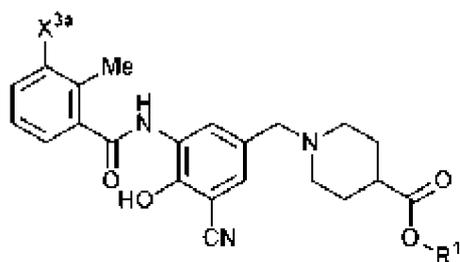
(d) снятие защитных групп с соединения по формуле A-7a' или его соли в присутствии основания с образованием (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты или ее соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения по формуле A-1:



A-1,

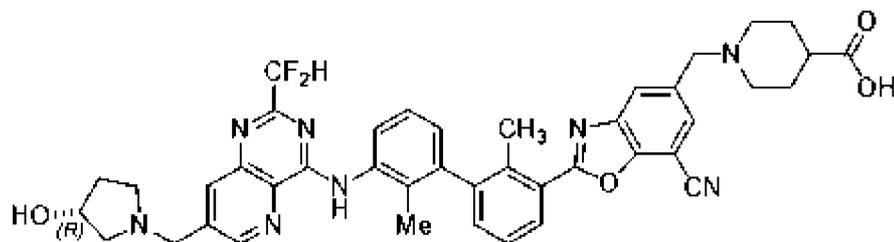
или его соли, предусматривающему: превращение соединения по формуле 6:



6,

или его соли при условиях окисления с образованием соединения по формуле A-1 или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил и X<sup>3a</sup> представляет собой галоген.

Настоящее изобретение дополнительно относится к твердым формам и солевым формам (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1, ингибитор взаимодействия PD-1/PD-L1).



соединение по формуле 1

Настоящее изобретение дополнительно относится к кристаллическим формам свободного основания и соли метансульфоновой кислоты соединения по формуле 1.

Настоящее изобретение дополнительно относится к кристаллическим формам солей соединения по формуле 1.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим твердую форму или солевую форму, описанную в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Настоящее изобретение дополнительно относится к твердым лекарственным формам, содержащим фармацевтические композиции, описанные в

данном документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу ингибирования взаимодействия PD-1/PD-L1, предусматривающему введение пациенту твердых форм или солевых форм, описанных в данном документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к лечению заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, предусматривающему введение пациенту твердых форм или солевых форм, описанных в данном документе. Настоящее изобретение дополнительно относится к усилению, поднятию и/или увеличению иммунного ответа у пациента, предусматривающему введение пациенту твердых форм или солевых форм, описанных в данном документе.

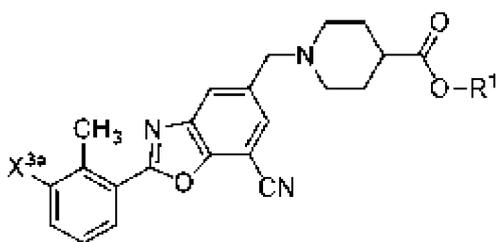
Настоящее изобретение также относится к видам применения твердых форм или солевых форм, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к видам применения твердых форм или солевых форм, описанных в данном документе, для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения соединения по формуле 1 или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающим стадии, подробно описанные *ниже*.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения твердых форм и солевых форм, описанных в данном документе.

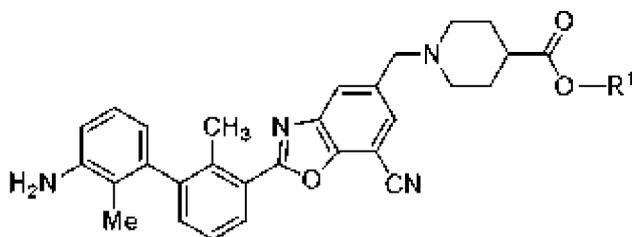
Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению по формуле A-1:



A-1,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

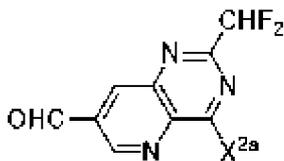
Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению по формуле A-3:



A-3,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

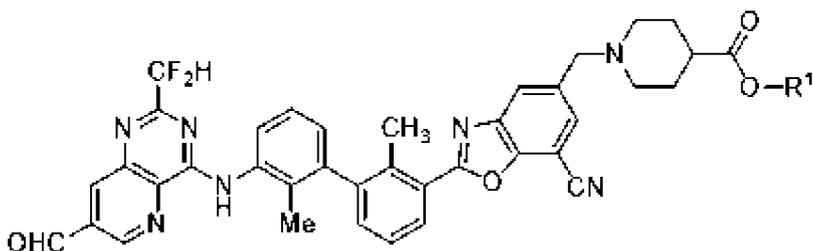
Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению по формуле A-4:



A-4,

или его соли, где  $X^{2a}$  представляет собой галоген.

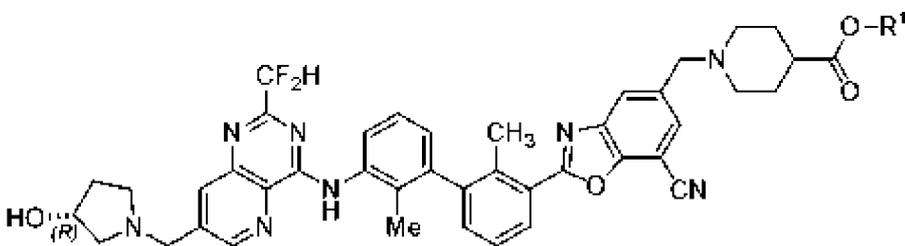
Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению по формуле A-5:



A-5,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

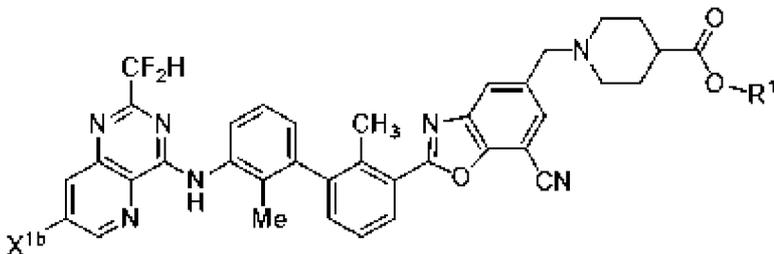
Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению по формуле A-7:



A-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

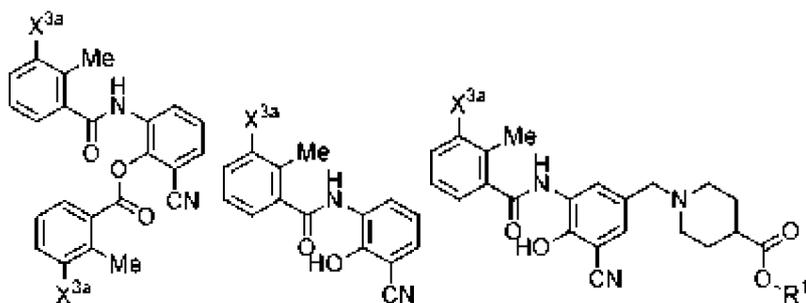
Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению по формуле B-2:



B-2,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

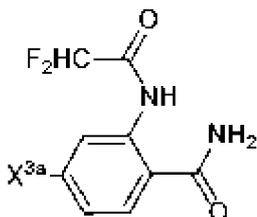
Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению, выбранному из соединения по формуле 4, соединения по формуле 5 и соединения по формуле 6:



4 5 6,

или его соли, где каждый  $X^{3a}$  независимо представляет собой галоген; и  $R^1$  представляет собой трет-бутил.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению по формуле 11:



11,

или его соли, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана дифрактограмма XRPD кристаллического свободного основания формы I соединения по формуле 1.

На фиг. 2 показана термограмма ДСК и термограмма ТГА кристаллического свободного основания формы I соединения по формуле 1.

На фиг. 3 показана дифрактограмма XRPD кристаллического свободного основания формы II соединения по формуле 1.

На фиг. 4 показана термограмма ДСК и термограмма ТГА кристаллического свободного основания формы II соединения по формуле 1.

На фиг. 5 показана дифрактограмма XRPD соли метансульфоновой кислоты формы III соединения по формуле 1.

На фиг. 6 показана термограмма ДСК и термограмма ТГА соли метансульфоновой кислоты формы III соединения по формуле 1.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

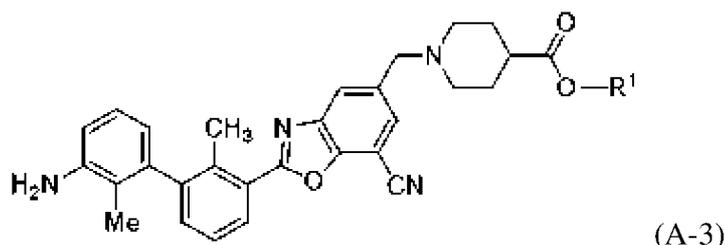
#### Способы синтеза

Настоящее изобретение относится к, *среди прочего*, способам получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее солей.

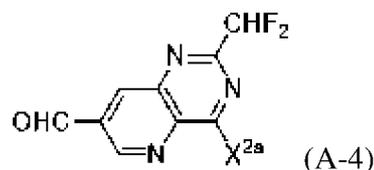
соединение по формуле 1, включая его соли, может быть получено с использованием известных методик органического синтеза и может быть синтезировано в соответствии с любым из многочисленных возможных способов синтеза. Соединение по формуле 1 описано в публикации патента США № 2019/0300524, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу получения соединения по формуле 1 или его соли, предусматривающему:

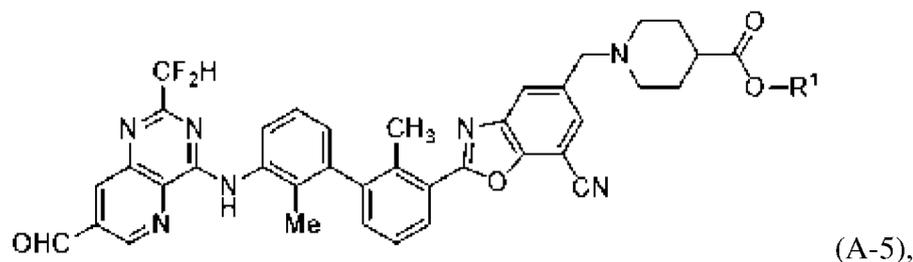
введение в реакцию соединения по формуле A-3:



или его соли с соединением по формуле A-4:



или его соли с образованием соединения по формуле A-5:



или его соли,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{2a}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *tert*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле A-3 или его соли с соединением по формуле A-4 или его солью проводят в присутствии галогенида щелочного металла и основания. В некоторых вариантах осуществления галогенид щелочного металла представляет собой LiBr.

В некоторых вариантах осуществления галогенид щелочного металла представляет собой бромид щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой третичный амин. В некоторых вариантах осуществления основание выбрано из N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой N, N-

диизопропиламин.

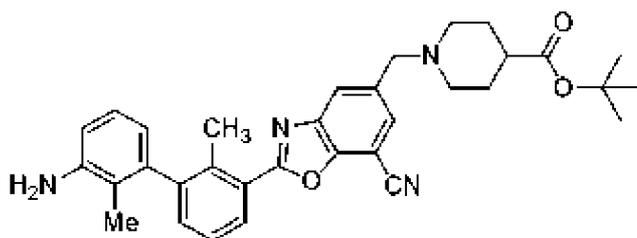
В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле А-4 или его соли по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле А-4 или его соли по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 3 до около 5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,1 до около 1 молярного эквивалента галогенида щелочного металла по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,4 до около 0,6 молярного эквивалента галогенида щелочного металла по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 0,5 молярного эквивалента галогенида щелочного металла по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле А-4 или его солью проводят при температуре от около 40°C до около 50°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле А-4 или его солью проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-3 или его соль представляет собой соединение по формуле А-3а:

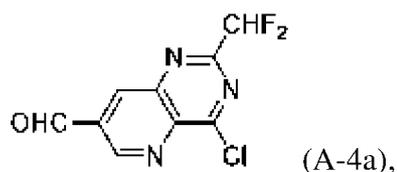


(A-3a),

или его соль.

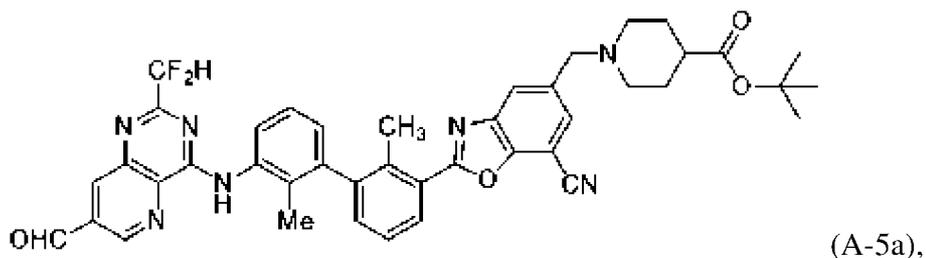
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-4 или его соль

представляет собой соединение по формуле А-4а:



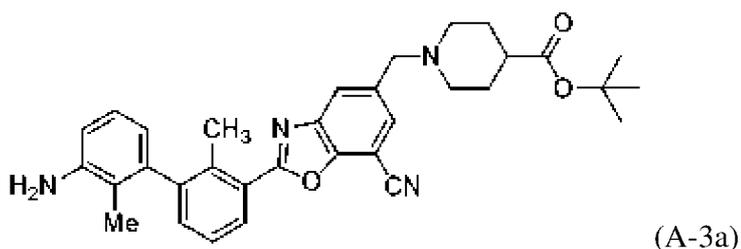
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-5 или его соль представляет собой соединение по формуле А-5а:

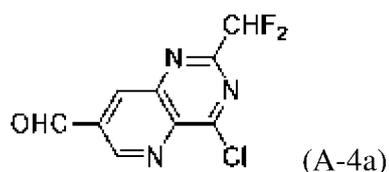


или его соль.

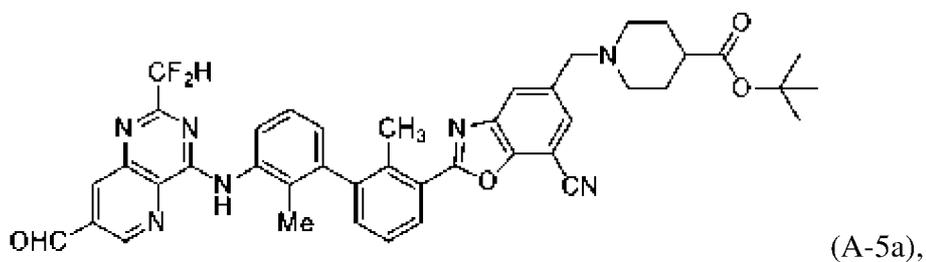
В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает: введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



или его соли с соединением по формуле А-4а:



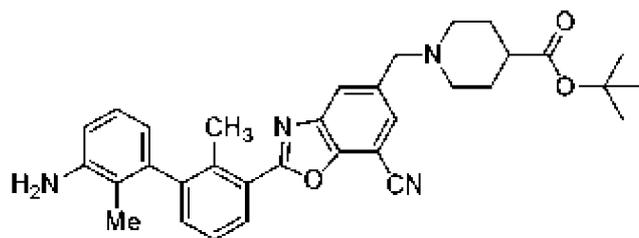
или его солью в присутствии галогенида щелочного металла и основания с образованием соединения по формуле А-5а:



или его соли.

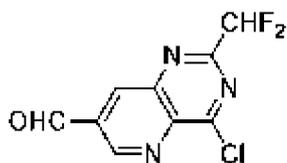
В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает:

а) введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



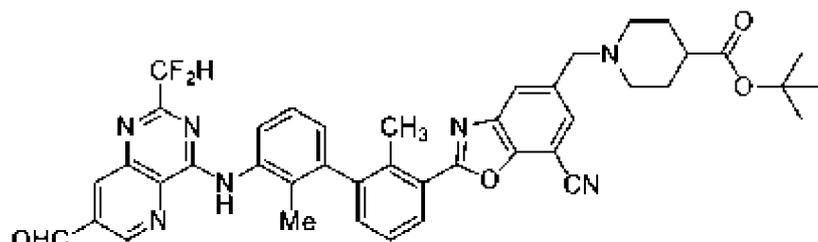
A-3a,

или его соли с соединением по формуле A-4a:



A-4a,

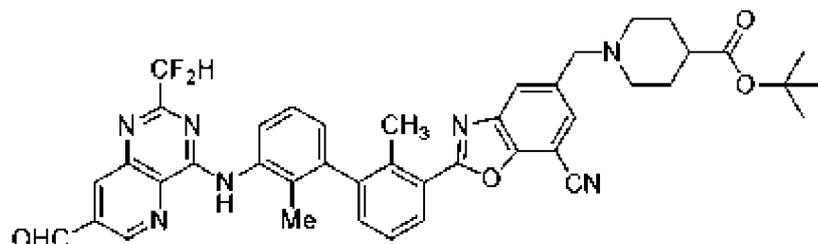
или его солью в присутствии галогенида щелочного металла и основания с образованием соединения по формуле A-5a:



A-5a,

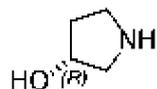
или его соли;

б) введение в реакцию соединения по формуле A-5a:



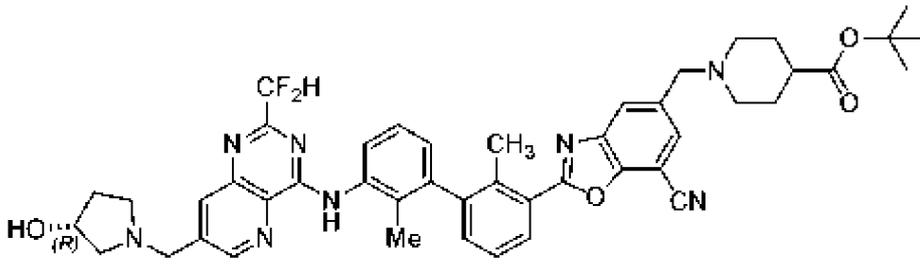
A-5a,

или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

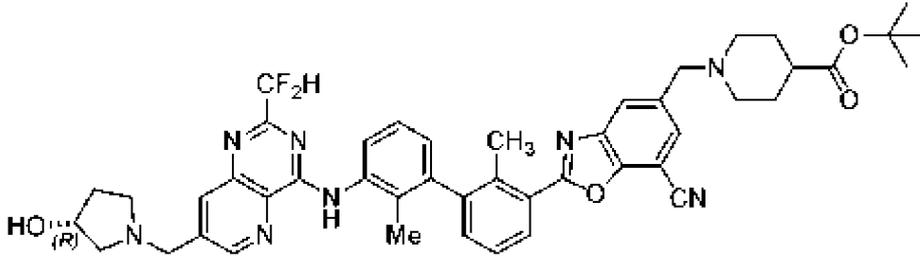
или его солью в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле A-7a:



A-7a,

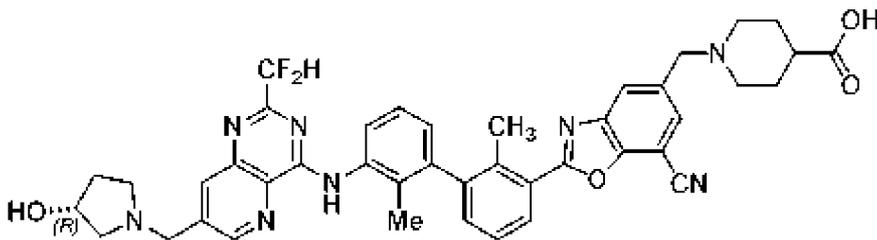
или его соли; и

с) введение в реакцию соединения по формуле A-7a:



A-7a,

или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:

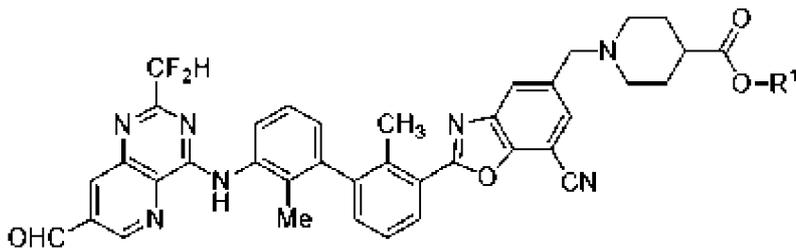


1,

или его соли.

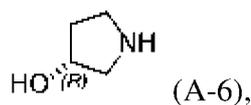
Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты или ее соли, предусматривающему:

введение в реакцию соединения по формуле A-5:

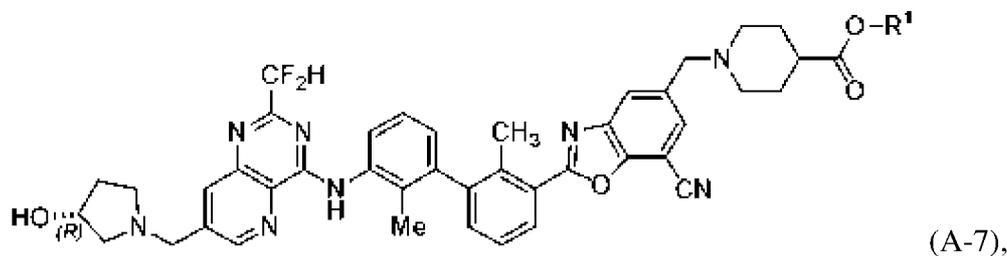


(A-5),

или его соли с соединением по формуле A-6:



или его соли в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле A-7:



или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *tert*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой боргидридный восстановитель. В некоторых вариантах осуществления восстановитель выбран из  $NaBH_4$ ,  $NaBH_3CN$  и  $NaBH(OAc)_3$ . В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой  $NaBH(OAc)_3$ .

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле A-5 или его соли с соединением по формуле A-6 или его солью проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатором является катализатор восстановительного аминирования. В некоторых вариантах осуществления катализатором является кислота Льюиса. В некоторых вариантах осуществления кислотой Льюиса является триметилборат. В некоторых вариантах осуществления катализатором является триметилборат. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов соединения по формуле A-6 или его соли по отношению к соединению по формуле A-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле A-6 или его соли по отношению к соединению по формуле A-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов соединения по формуле A-6 или его соли по отношению к соединению по формуле A-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов соединения по формуле A-6 или его соли по отношению к соединению по формуле A-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов соединения по формуле A-6 или его соли по отношению к соединению по формуле A-5 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 4

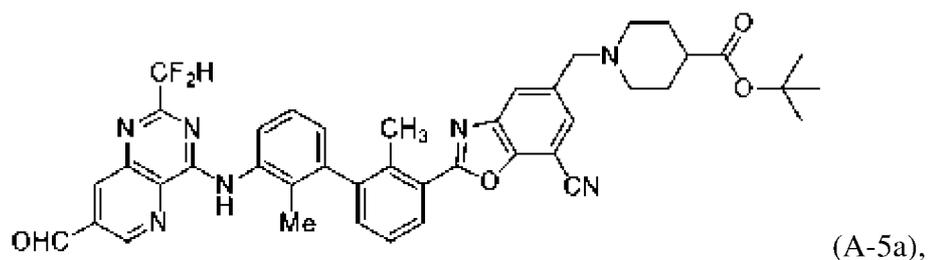
молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов катализатора по отношению к А-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов восстановителя по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов восстановителя по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов восстановителя по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов восстановителя по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов восстановителя по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят при температуре от около 15°C до около 25°C.

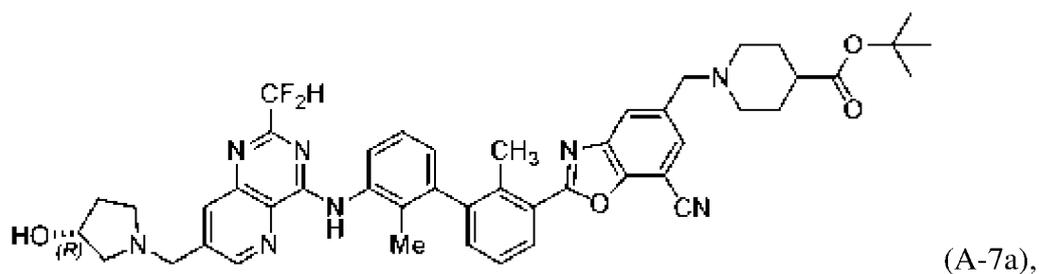
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем органонитрил и органогалогенид. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем дихлорметан и ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-5 или его соль представляет собой соединение по формуле А-5а:



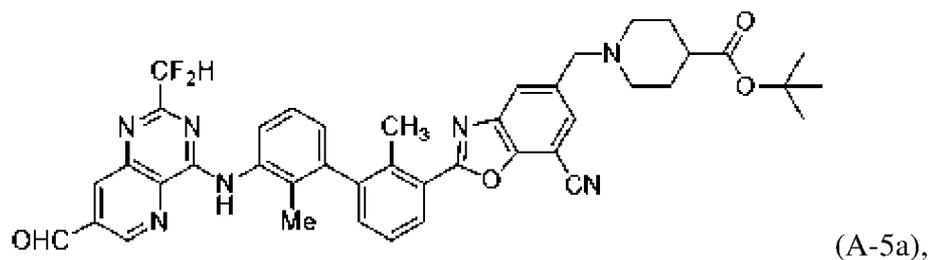
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-7 или его соль представляет собой соединение по формуле A-7a:

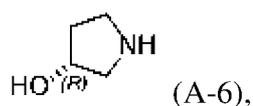


или его соль.

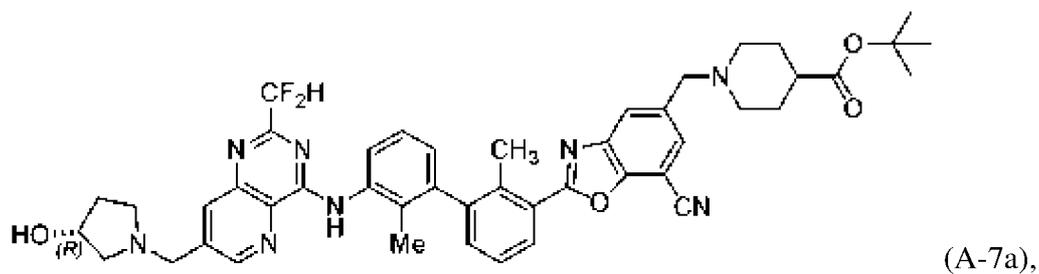
В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает: введение в реакцию соединения по формуле A-5a:



или его соли с соединением по формуле A-6:



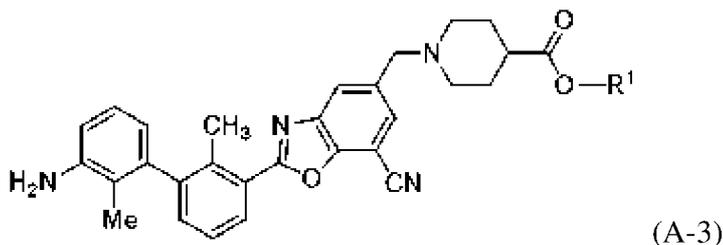
или его соль в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле A-7a:



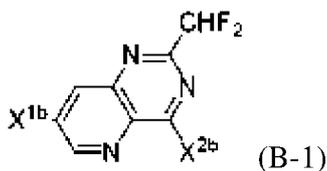
или его соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения по формуле 1 или его соли, предусматривающему:

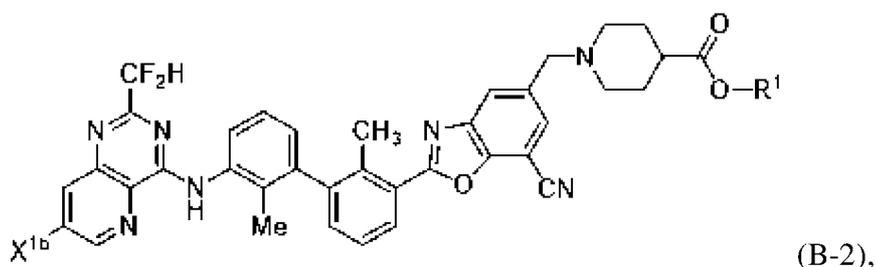
введение в реакцию соединения по формуле А-3:



или его соли с соединением по формуле В-1:



или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-2:



или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и  $X^{1b}$  и  $X^{2b}$  независимо представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью, представляет собой основание щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью, представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью, выбрано из карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью, представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле В-1 или его соли по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле В-1 или его соли по

отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

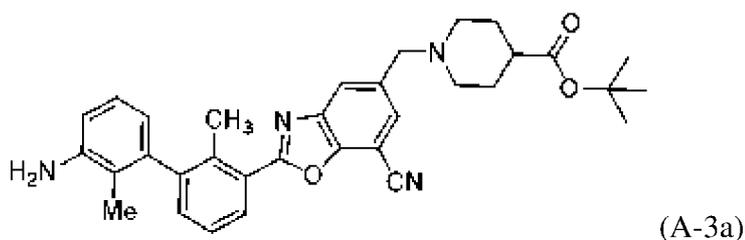
В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят при температуре от около 70°C до около 90°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят при температуре около 80°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят при температуре от около 40°C до около 70°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят при температуре около 50°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит органический эфир. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит диглим. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит тетрагидрофуран.

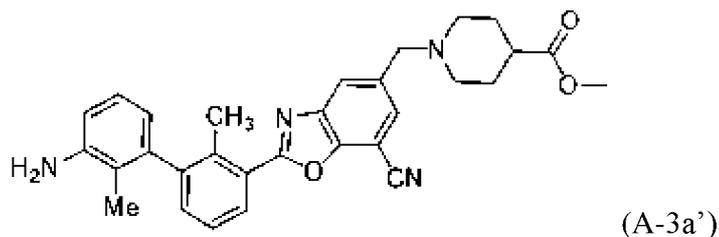
В некоторых вариантах осуществления  $X^{1b}$  представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления  $X^{1b}$  представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления  $X^{2b}$  представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-3 или его соль представляет собой соединение по формуле А-3а:



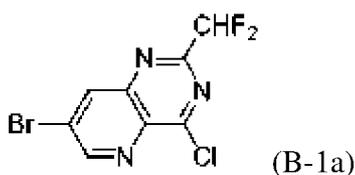
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-3 или его соль представляет собой соединение по формуле А-3а’:



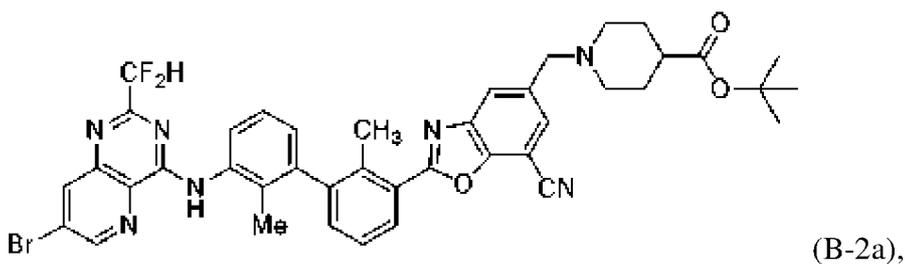
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле В-1 или его соль представляет собой соединение по формуле В-1а:



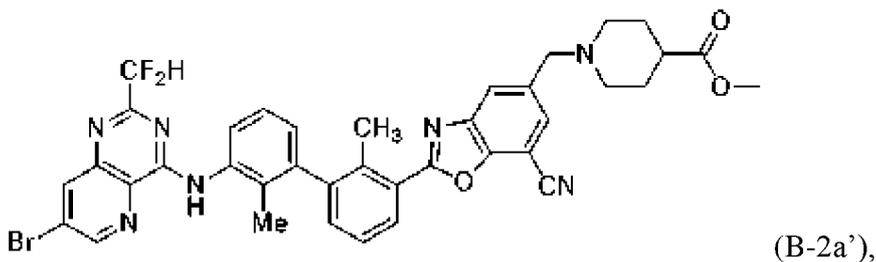
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле В-2 или его соль представляет собой соединение по формуле В-2а:



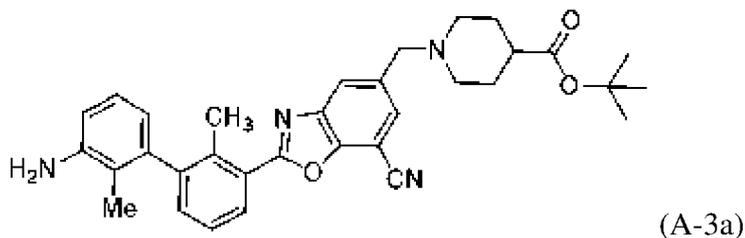
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле В-2 или его соль представляет собой соединение по формуле В-2а’:

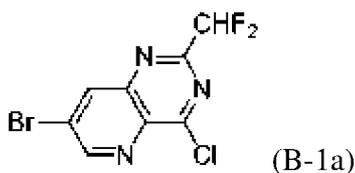


или его соль.

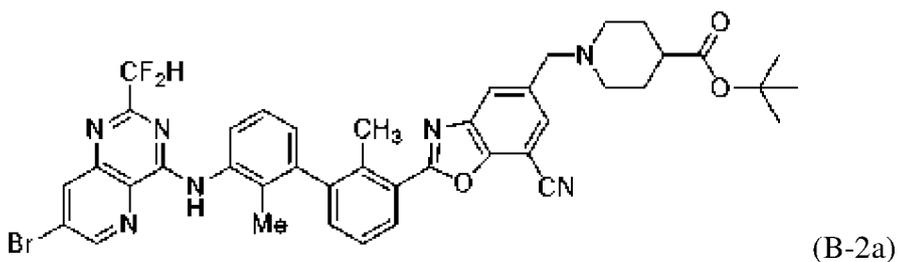
В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает:  
введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



или его соли с соединением по формуле В-1а:

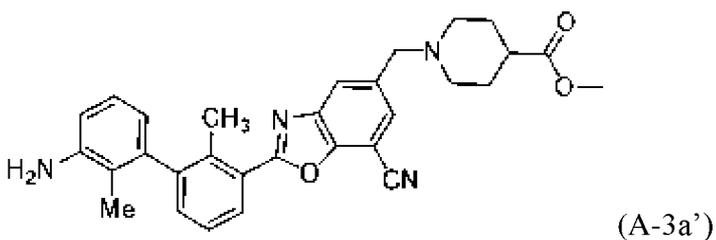


или его соль в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-2а:

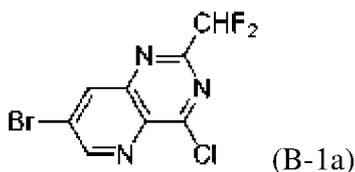


или его соли.

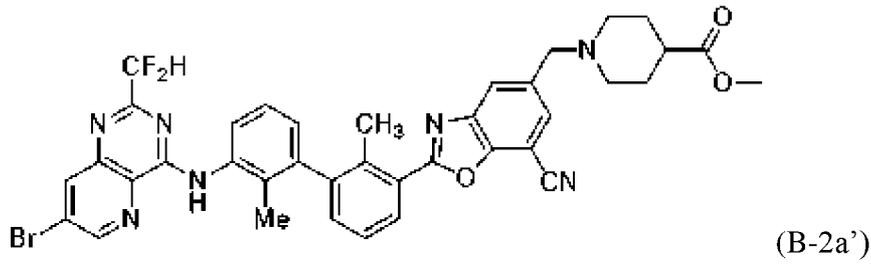
В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает:  
введение в реакцию соединения по формуле А-3а':



или его соли с соединением по формуле В-1а:



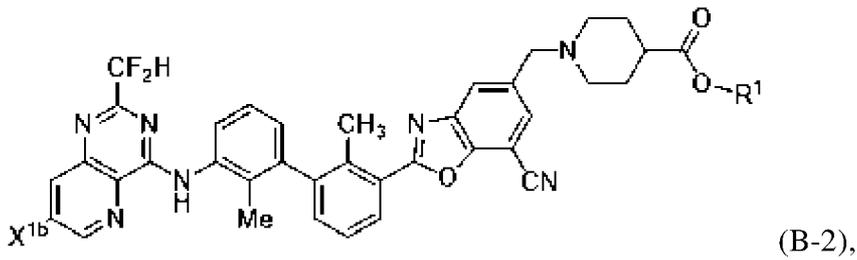
или его соль в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-2а':



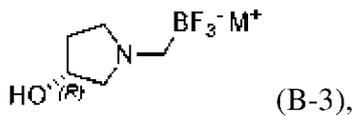
или его соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения по формуле 1 или его соли, предусматривающему:

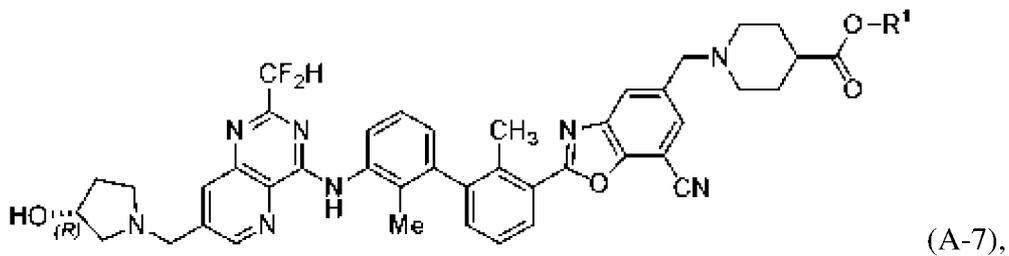
введение в реакцию соединения по формуле B-2:



или его соли с солью по формуле B-3:

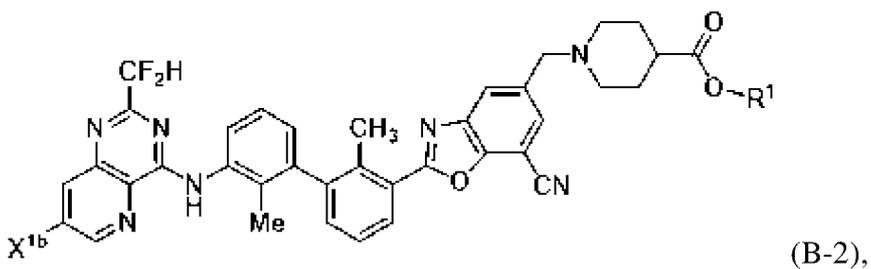


где  $M^+$  представляет собой  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  или  $Cs^+$ , в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7:

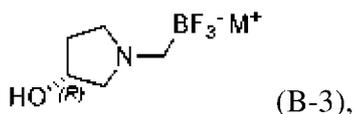


или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{1b}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

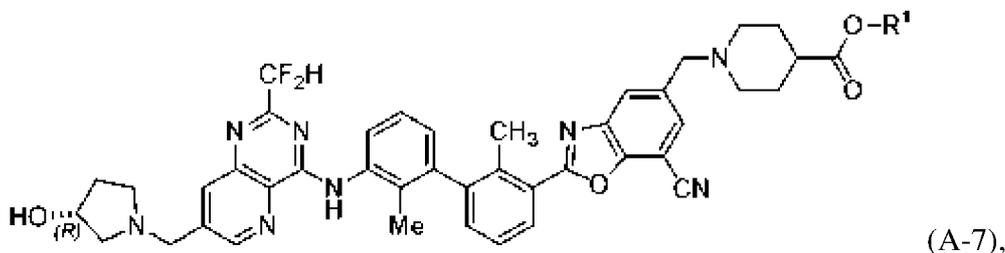
В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает: введение в реакцию соединения по формуле B-2:



или его соли с солью по формуле В-3:



где  $M^+$  представляет собой  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  или  $Cs^+$ , в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле А-7:



или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления  $X^{1b}$  представляет собой бром.

В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки представляет собой палладиевый катализатор. В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки выбран из CataCXium® Pd G4,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(dppf)_2Cl_2$ , дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и  $PdCl_2(dtbpf)$  (Pd-118). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки представляет собой CataCXium® Pd G4. В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки выбран из CataCXium® Pd G4 ((2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладия ди(1-адамантил)-н-бутилфосфинового комплекса), CataCXium®  $[Pd(аллил)Cl]_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(dppf)_2Cl_2$ , дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и  $PdCl_2(dtbpf)$  (Pd-118). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки представляет собой CataCXium®  $[Pd(аллил)Cl]_2$ .

В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, представляет собой основание щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, выбрано из карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по

формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, представляет собой карбонат цезия.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,6 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 3 до около 9 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 5 до около 7 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 6 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

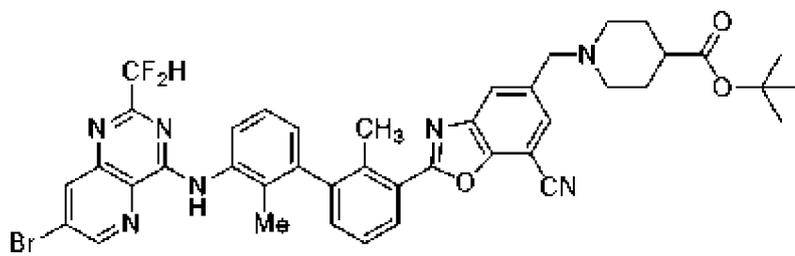
В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,01 до около 0,5 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,01 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,03 до около 0,05 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 0,04 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с соединением по формуле В-3 проводят при температуре от около 80°C до около 120°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят при температуре около 100°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят при

температуре около 90°C.

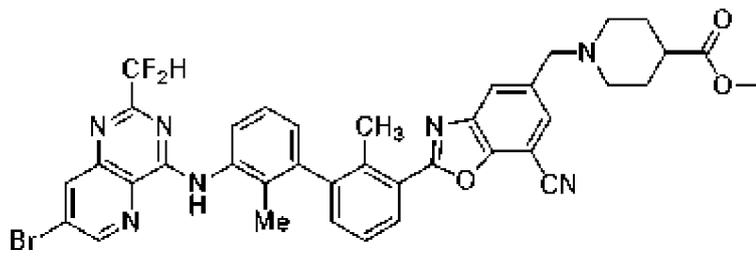
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят в растворяющем компоненте, содержащем не протонный органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит диоксан.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле В-2 или его соль представляет собой соединение по формуле В-2а:



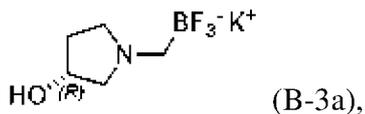
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле В-2 или его соль представляет собой соединение по формуле В-2а':



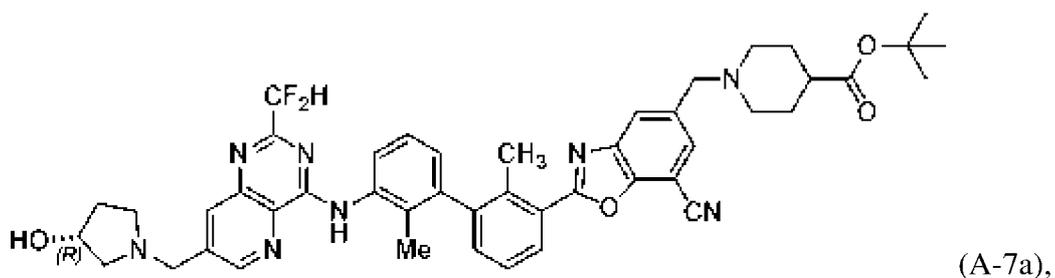
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соль по формуле В-3 или его соль представляет собой соль по формуле В-3а:



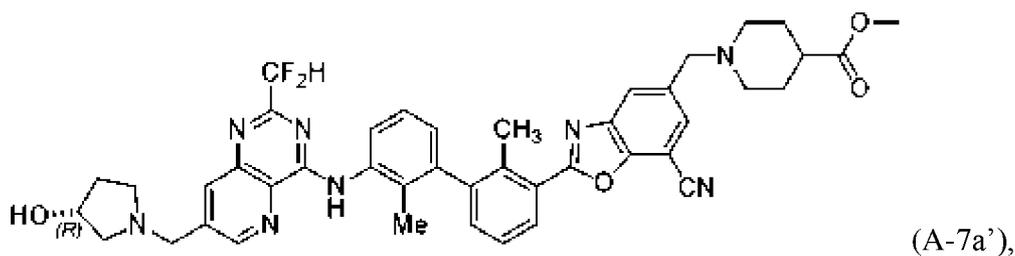
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-7 или его соль представляет собой соединение по формуле А-7а:



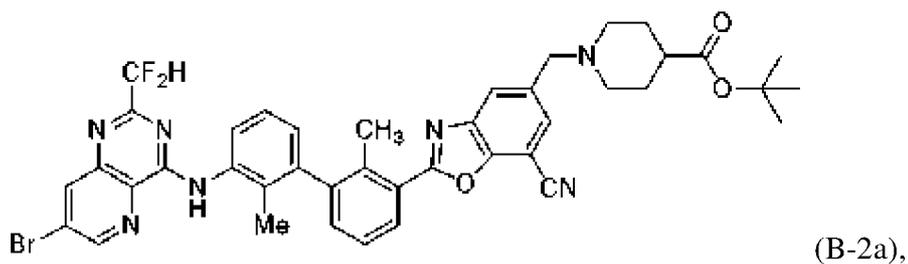
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-7 или его соль представляет собой соединение по формуле А-7а’:

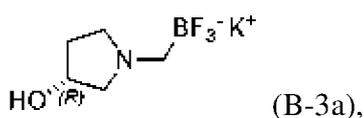


или его соль.

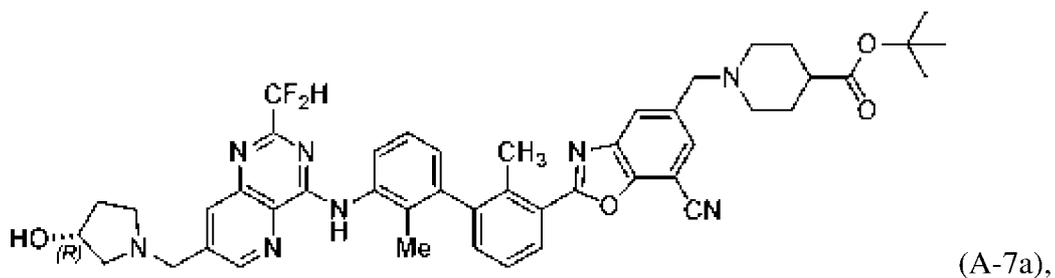
В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает: введение в реакцию соединения по формуле В-2а:



или его соли с солью по формуле В-3а:

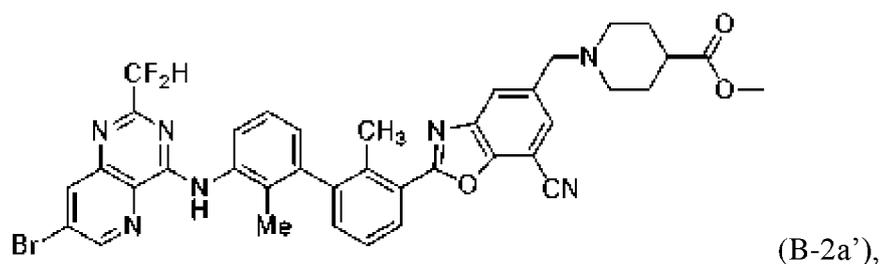


в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле А-7а:

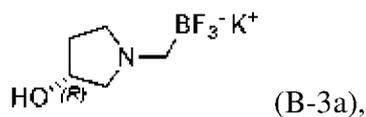


или его соли.

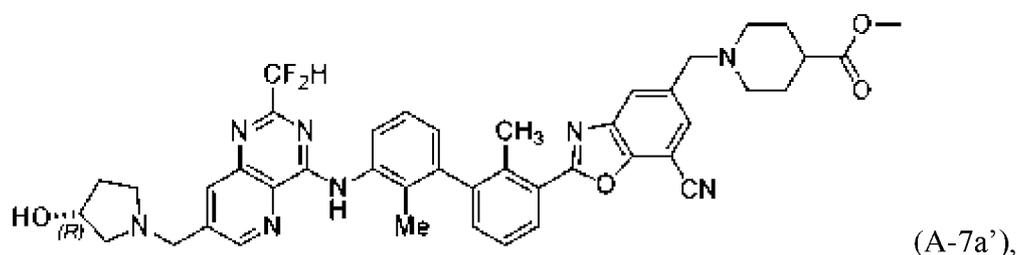
В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает: введение в реакцию соединения по формуле В-2а’:



или его соли с солью по формуле B-3a:



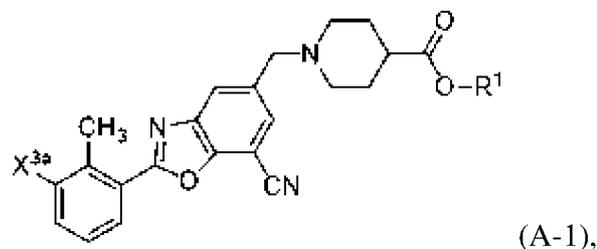
в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a':



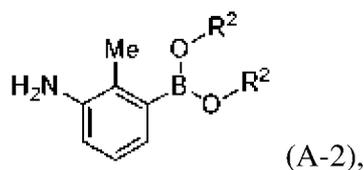
или его соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-3 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле A-1:



или его соли с соединением по формуле A-2:



или его солью в присутствии катализатора Сузуки и основания, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген;  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и каждый  $R^2$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила; или каждый  $R^2$  вместе образует  $C_{2-3}$  алкиленовый линкер, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными  $C_{1-4}$  алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью, представляет собой палладиевый катализатор. В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью, выбран из CataCXium® Pd G4, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью, представляет собой PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118).

В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью, представляет собой основание щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью, представляет собой фосфат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью, представляет собой двухосновный фосфат калия.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов соединения по формуле А-2 или его соли по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле А-2 или его соли по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле А-2 или его соли по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 9 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 3 до около 5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли.

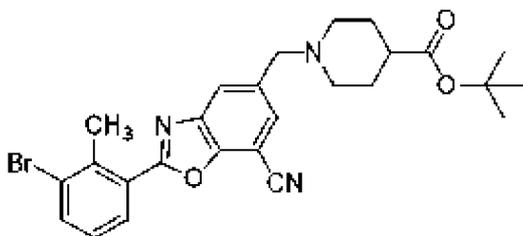
В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,001 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 0,008 молярного

эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят при температуре от около 70°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят при температуре около 80°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем C<sub>1-6</sub> алканол и воду. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем воду и трет-бутанол.

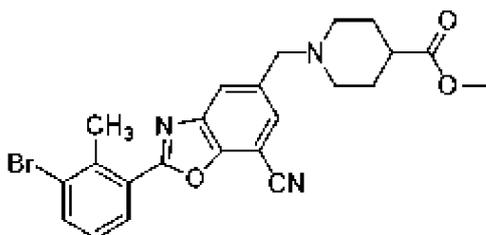
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-1 или его соль представляет собой соединение по формуле А-1а:



(A-1a),

или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-1 или его соль представляет собой соединение по формуле А-1а':

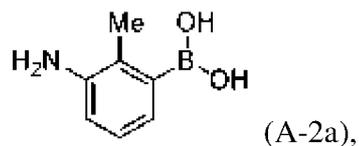


(A-1a'),

или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-2 или его соль

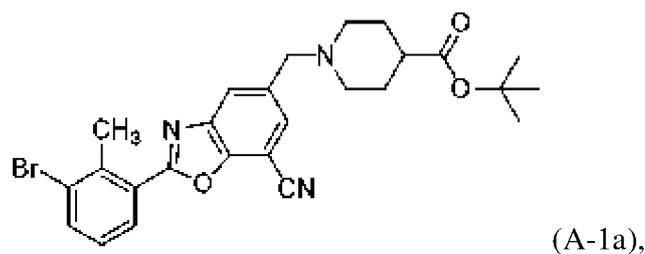
представляет собой соединение по формуле A-2a:



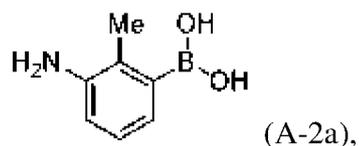
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле A-1a:



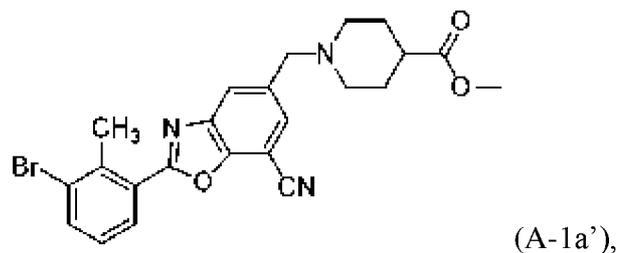
или его соли с соединением по формуле A-2a:



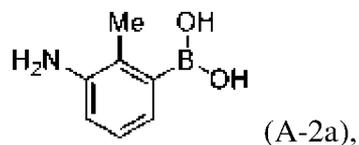
или его солью в присутствии катализатора Сузуки и основания.

В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле A-1a':



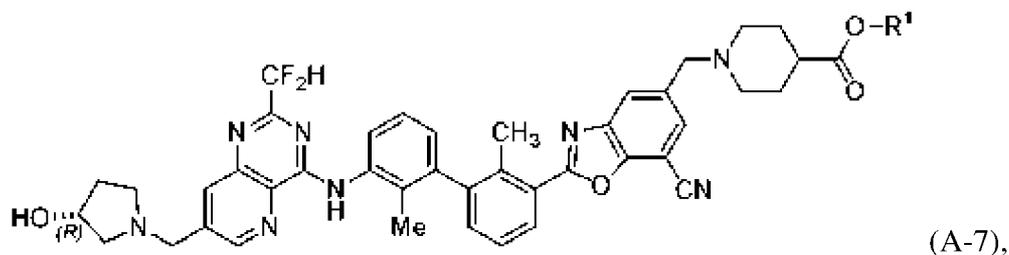
или его соли с соединением по формуле A-2a:



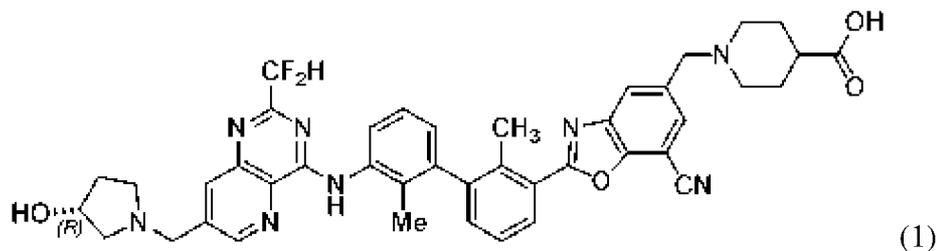
или его солью в присутствии катализатора Сузуки и основания.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1 или его соль получают способом, предусматривающим:

превращение соединения по формуле A-7:



или его соли в соединение по формуле 1:



или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *tert*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле A-7 или его соли в соединение по формуле 1 или его соль предусматривает обработку соединения по формуле A-7 или его соли кислотой Льюиса. В некоторых вариантах осуществления кислота Льюиса, присутствующая при превращении соединения по формуле A-7 или его соли, представляет собой йодтриметилсилан. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 5 молярных эквивалентов кислоты Льюиса по отношению к соединению по формуле A-7 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 4 молярных эквивалентов кислоты Льюиса по отношению к соединению по формуле A-7 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 3 молярных эквивалентов кислоты Льюиса по отношению к соединению по формуле A-7 или его соли.

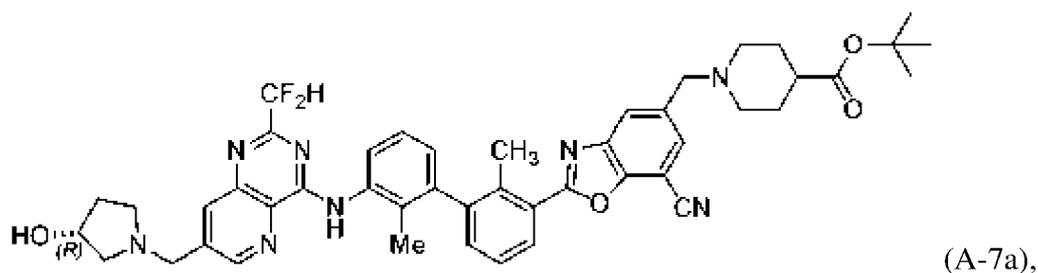
В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле A-7 или его соли в соединение по формуле 1 или его соль предусматривает обработку соединения по формуле A-7 или его соли основанием. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при превращении соединения по формуле A-7 или его соли, представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле A-7 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле A-7 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к

соединению по формуле А-7 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят при температуре около комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят при температуре от около 0°C до около 10°C. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят при температуре около 5°C.

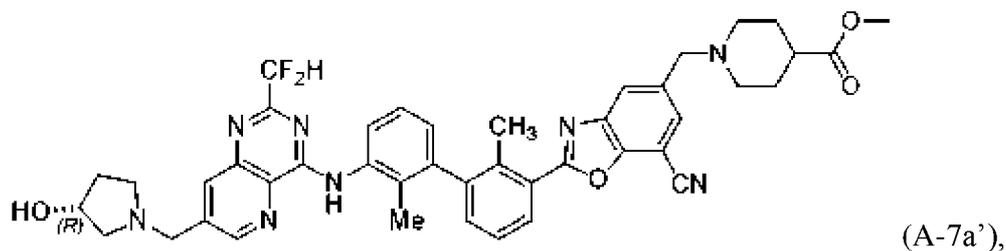
В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем органогалогенид. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир, 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир, полярный протонный растворитель или их смесь. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран и воду.

В некоторых вариантах осуществления соединение А-7 или его соль представляет собой соединение по формуле А-7а:



или его соль.

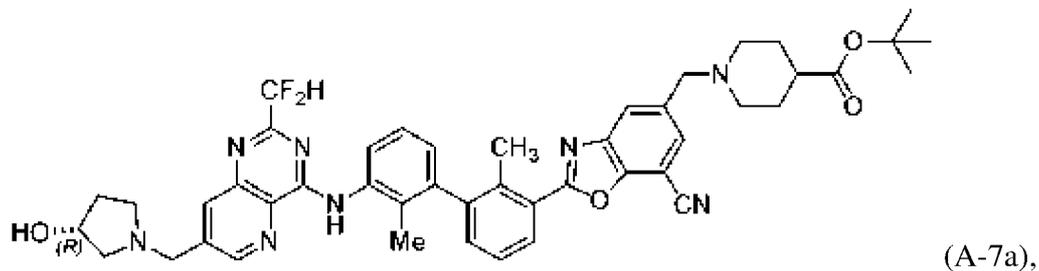
В некоторых вариантах осуществления соединение А-7 или его соль представляет собой соединение по формуле А-7а':



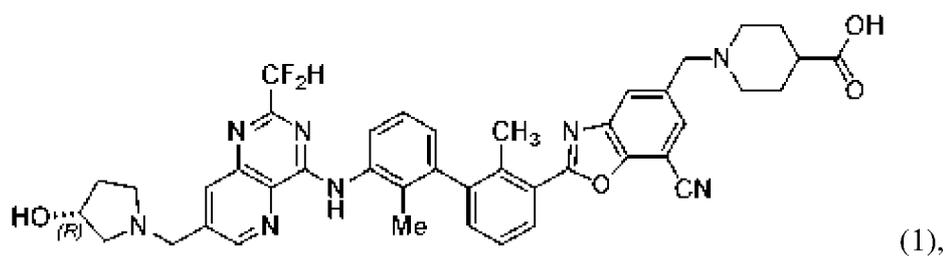
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле A-7a:



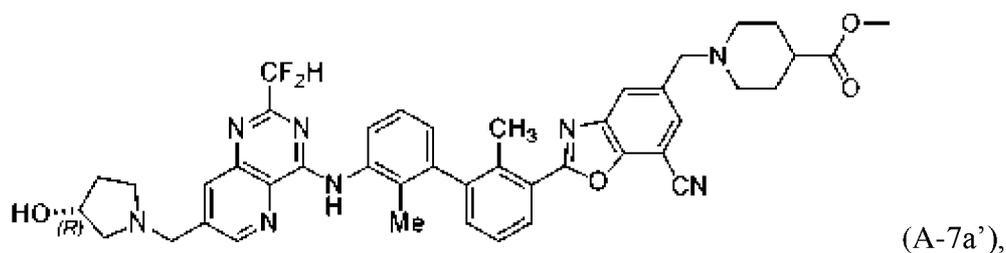
или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:



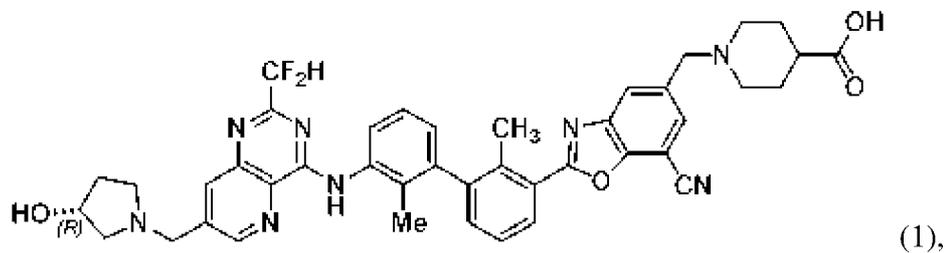
или его соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 1 или его соль получают способом, предусматривающим:

снятие защитных групп с соединения по формуле A-7a':



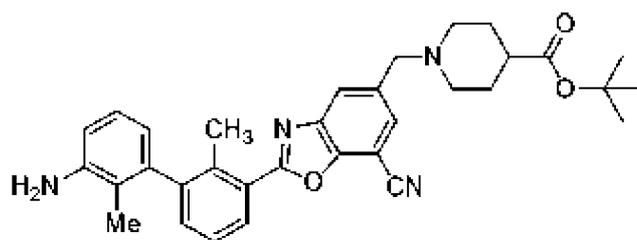
или его соли в присутствии основания с образованием соединения по формуле 1:



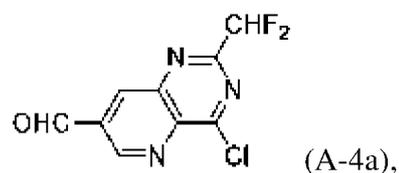
или его соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения по формуле 1 или его соли, предусматривающему:

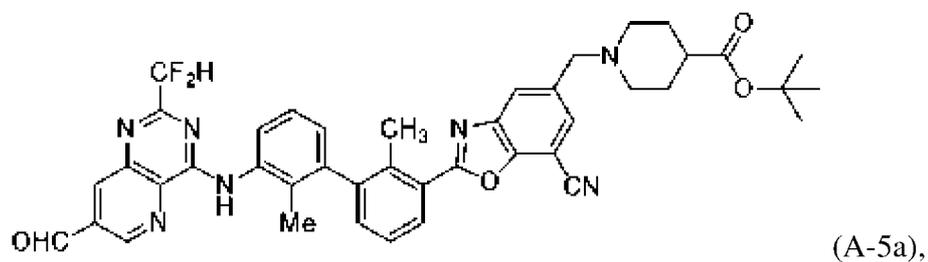
а) введение в реакцию соединения по формуле A-3a:



или его соли с соединением по формуле A-4a:

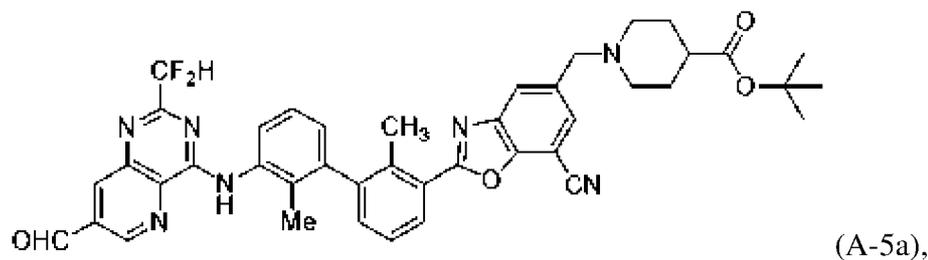


или его солью в присутствии галогенида щелочного металла и основания с образованием соединения по формуле A-5a:

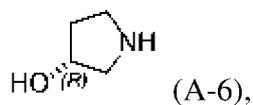


или его соли;

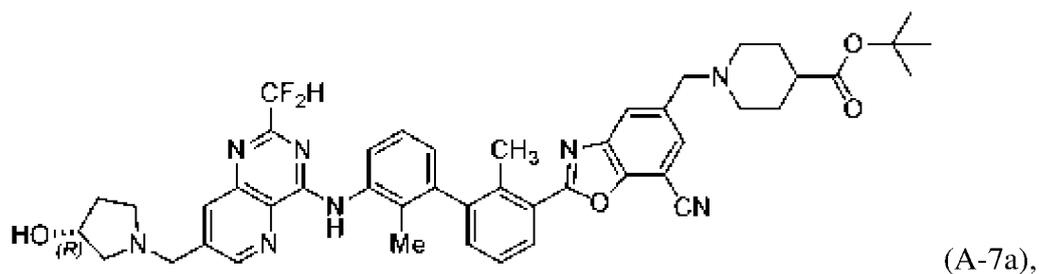
b) введение в реакцию соединения по формуле A-5a:



или его соли с соединением по формуле A-6:

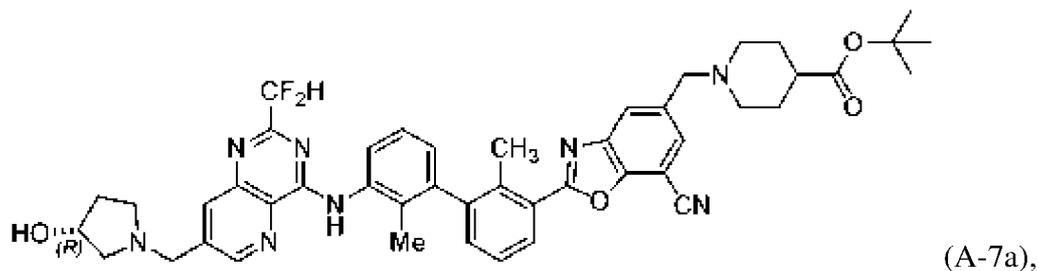


или его солью в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле A-7a:

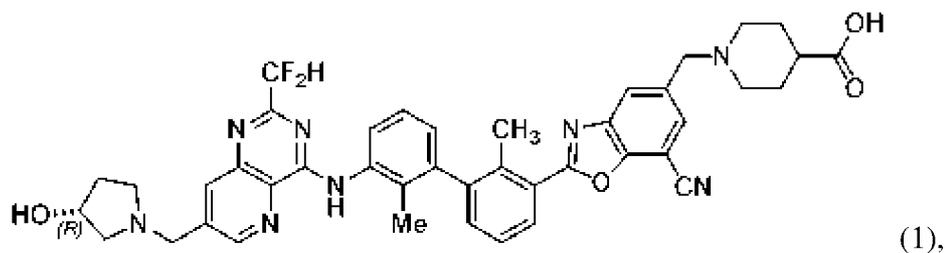


или его соли; и

с) введение в реакцию соединения по формуле А-7а:



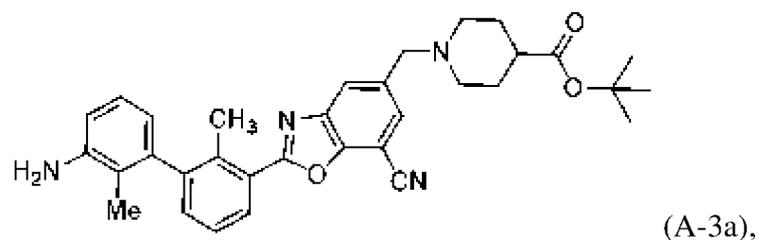
или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:



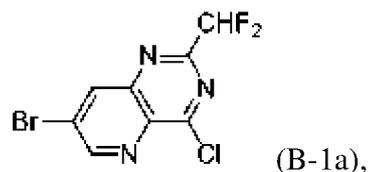
или его соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения по формуле 1 или его соли, предусматривающему:

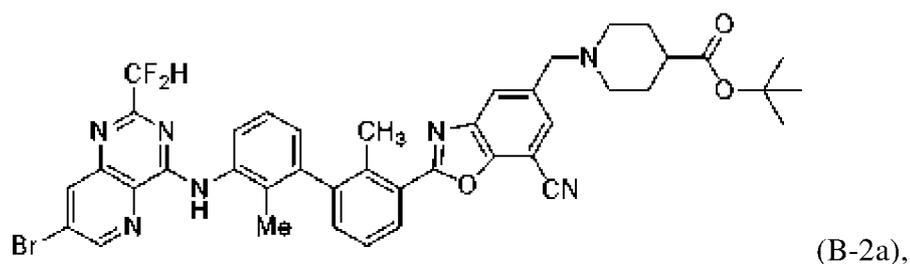
а) введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



или его соли с соединением по формуле В-1а:

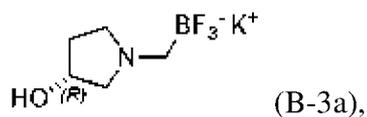


или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-2а:

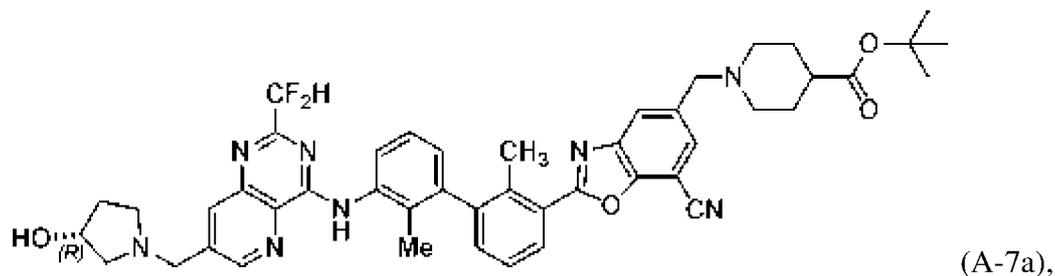


или его соли;

б) введение в реакцию соединения по формуле В-2а или его соли с солью по формуле В-3а:

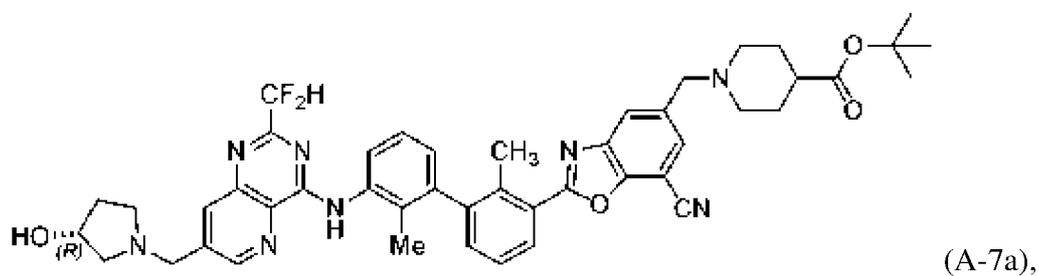


в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a:

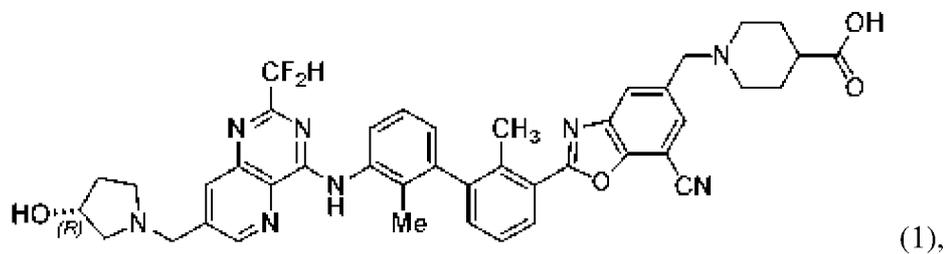


или его соли; и

с) введение в реакцию соединения по формуле A-7a:



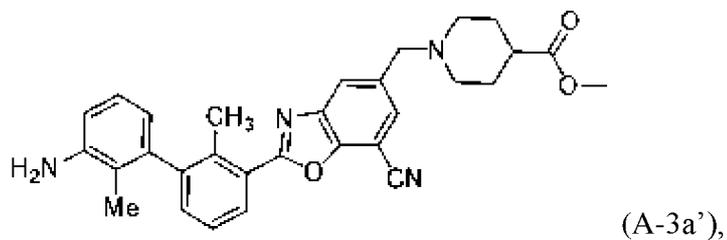
или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:



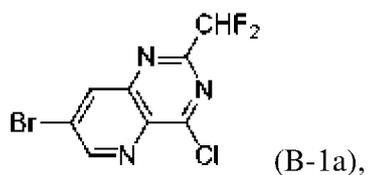
или его соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения по формуле 1 или его соли, предусматривающему:

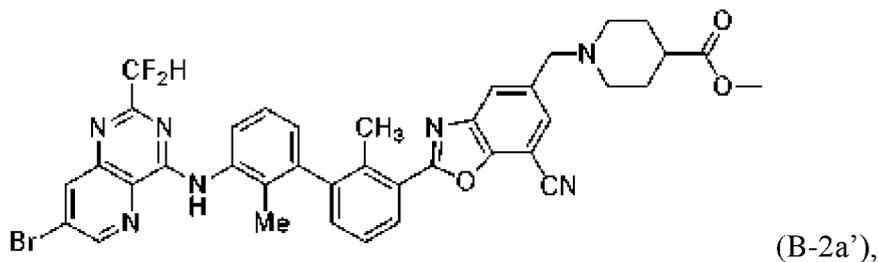
а) введение в реакцию соединения по формуле A-3a':



или его соли с соединением по формуле B-1a:

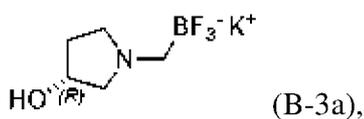


или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-2а':

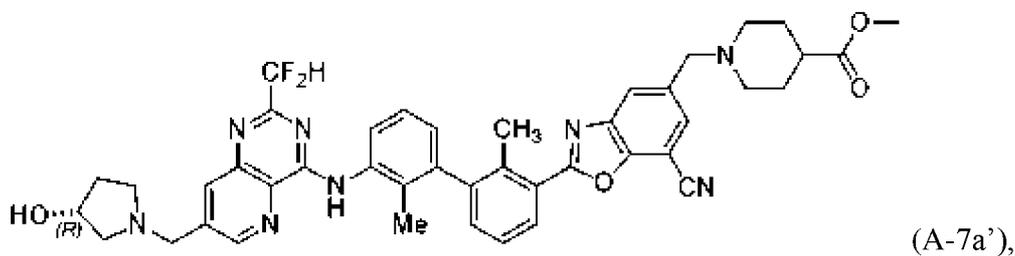


или его соли;

б) введение в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а:

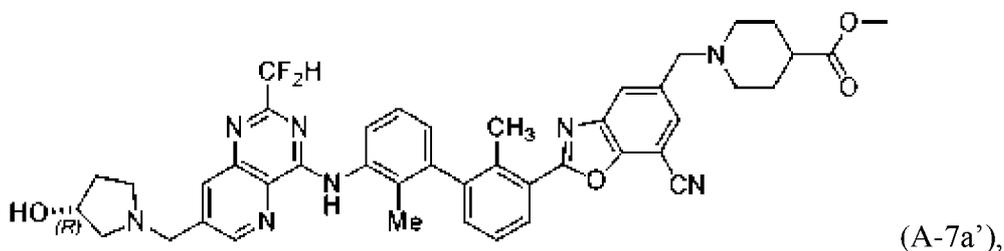


в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле А-7а':

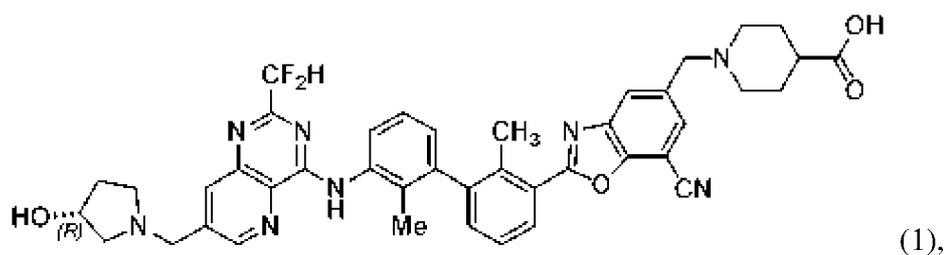


или его соли; и

с) снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а':

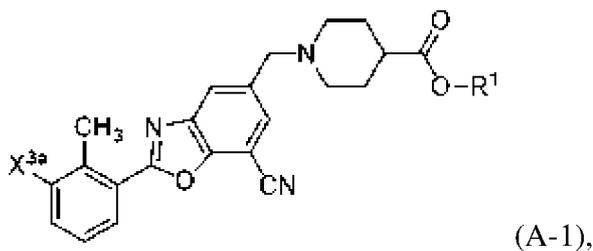


или его соли в присутствии основания с образованием соединения по формуле 1:

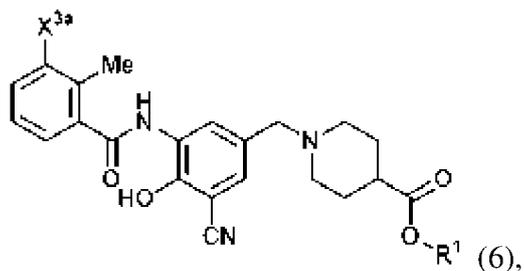


или его соли.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ получения соединения по формуле A-1:



или его соли, предусматривающему: превращение соединения по формуле 6:

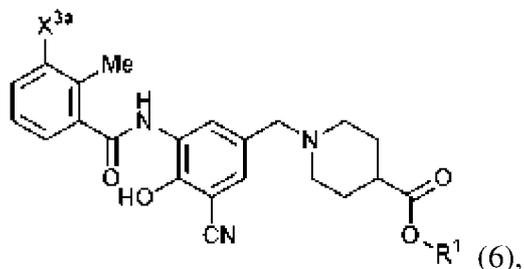


или его соли при условиях окисления с образованием соединения по формуле A-1 или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-1 или его соль получают способом, предусматривающим:

превращение соединения по формуле 6:



или его соли при условиях окисления в соединение по формуле A-1 или его соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{3a}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $X^{3a}$  представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах

осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления условия окисления превращения соединения по формуле 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль включают обработку инициатором свободнорадикальной полимеризации и  $P(R^3)_3$ , где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{5-6}$  циклогексил или  $C_{6-9}$  арил. В некоторых вариантах осуществления  $P(R^3)_3$  представляет собой трифенилфосфин.

В некоторых вариантах осуществления инициатор свободнорадикальной полимеризации представляет собой диазосоединение или пероксидное соединение. В некоторых вариантах осуществления инициатор свободнорадикальной полимеризации представляет собой диазосоединение. В некоторых вариантах осуществления инициатор свободнорадикальной полимеризации характеризуется формулой  $R^4-OC(=O)-N=N-C(O)-OR^{4'}$ , где  $R^4$  и  $R^{4'}$  независимо выбраны из  $C_{1-6}$  алкила и бензила. В некоторых вариантах осуществления инициатор свободнорадикальной полимеризации представляет собой диизопропилазодикарбоксилат.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов  $P(R^3)_3$  по отношению к соединению по формуле 6 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,7 молярного эквивалента  $P(R^2)_3$  по отношению к соединению по формуле 6 или его соли.

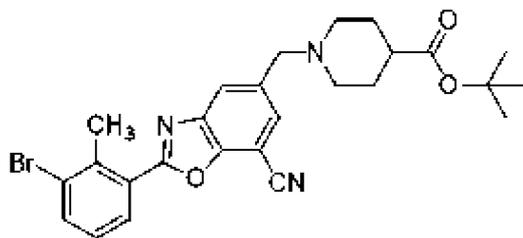
В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов инициатора свободнорадикальной полимеризации по отношению к соединению по формуле 6 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,7 молярного эквивалента инициатора свободнорадикальной полимеризации по отношению к соединению по формуле 6 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят при температуре от около  $50^\circ\text{C}$  до около  $80^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления превращение соединения по формуле 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят при температуре около  $65^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления превращение соединения 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди- $C_{1-6}$  алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят в растворяющем компоненте,

содержащем тетрагидрофуран.

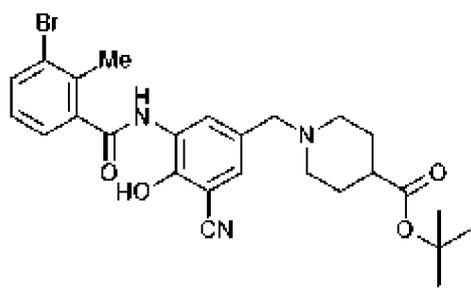
В некоторых вариантах осуществления соединение А-1 или его соль представляет собой соединение по формуле А-1а:



(A-1a),

или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 6 или его соль представляет собой соединение по формуле 6а:

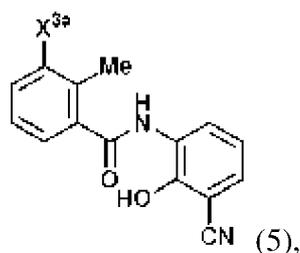


(6a),

или его соль.

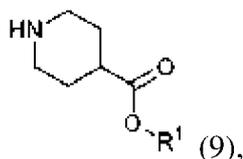
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 6 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 5:



(5),

или его соли с соединением по формуле 9:



(9),

или его солью, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и параформальдегид; и  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *tert*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления  $X^{3a}$  представляет собой бром.

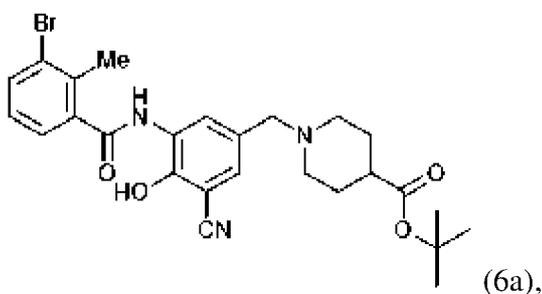
В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента параформальдегида по отношению к соединению по формуле 5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента параформальдегида по отношению к соединению по формуле 5 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле 9 или его соли по отношению к соединению по формуле 5 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле 9 или его соли по отношению к соединению по формуле 5 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят при температуре от около 60°C до около 80°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят при температуре около 70°C.

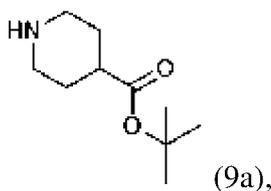
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят в растворяющем компоненте, содержащем ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 6 или его соль представляет собой соединение по формуле 6a:



или его соль.

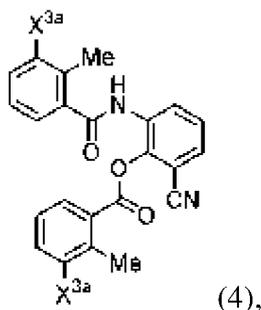
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 9 или его соль представляет собой соединение по формуле 9a:



или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 5 или его соль получают способом, предусматривающим:

гидролизование соединения по формуле 4:



в соединение по формуле 5 или его соль, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $X^{3a}$  представляет собой бром.

В некоторых вариантах осуществления гидролизование соединения по формуле 4 проводят в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при гидролизовании соединения по формуле 4, представляет собой основание щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при гидролизовании соединения по формуле 4, представляет собой гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при гидролизовании соединения по формуле 4, выбрано из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида рубидия и гидроксида цезия. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при гидролизовании соединения по формуле 4, представляет собой гидроксид натрия.

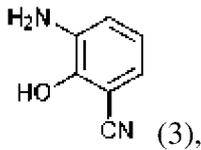
В некоторых вариантах осуществления гидролизирование соединения по формуле 4 проводят при температуре около комнатной температуры.

В некоторых вариантах осуществления гидролизирование соединения по формуле 4 проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления гидролизирование соединения по формуле 4 проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди- $C_{1-6}$  алкиловый эфир, 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир и воду. В некоторых вариантах осуществления гидролизирование соединения по формуле 4 проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран и воду.

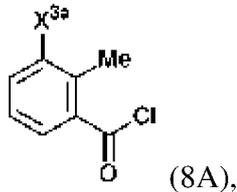
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 4 получают

способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 3:



или его соли с соединением по формуле 8А:



в присутствии основания, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $X^{3a}$  представляет собой бром.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой аминовое основание. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А, выбрано из N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А, представляет собой триметиламин.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 3 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

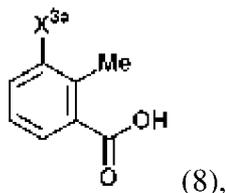
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по

формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А проводят при температуре от около 20°C до около 30°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли и соединения по формуле 8А проводят в растворяющем компоненте S10. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли и соединения по формуле 8А проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли и соединения по формуле 8А проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 8А получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 8:



или его соли с хлорирующим средством, где X<sup>3a</sup> представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления X<sup>3a</sup> представляет собой бром.

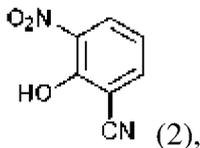
В некоторых вариантах осуществления хлорирующее средство выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, дифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. В некоторых вариантах осуществления хлорирующее средство представляет собой оксалилхлорид. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой диметилформамид.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента хлорирующего средства по отношению к соединению по формуле 8 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента хлорирующего средства по отношению к соединению по формуле 8 или его соли. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят при температуре от около 20°C до около 30°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем диметилформамид.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 3 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 2:



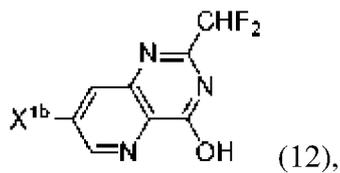
или его соли с восстановителем.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель, присутствующий при проведении реакции с соединением по формуле 2 или его солью, представляет собой гидросульфит натрия. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2 или его соли проводят при температуре около комнатной температуры.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2 или его соли с восстановителем проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2 или его соли с восстановителем проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир и воду. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 2 или его соли с восстановителем проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран и воду.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле В-1 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 12:



или его соли с галогенирующим средством, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $X^{1b}$  представляет собой бром.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле В-1 характеризуется формулой В-1а.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством проводят в присутствии основания и катализатора. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством, представляет собой аминовое основание. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством, выбрано из N, N-диэтиланилина, N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством, представляет собой N, N-диэтиланилин.

В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство представляет собой хлорирующее средство. В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство представляет собой оксихлорид фосфора.

В некоторых вариантах осуществления катализатор, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством, представляет собой хлорид бензилтриэтиламмония.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,5 молярного эквивалента основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 4 молярных эквивалентов галогенирующего средства по отношению к соединению по формуле 12 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2,5 до около 3,5 молярных эквивалентов галогенирующего средства по отношению к соединению по формуле 12 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 3 молярных эквивалентов галогенирующего средства по отношению к

соединению по формуле 12 или его соли.

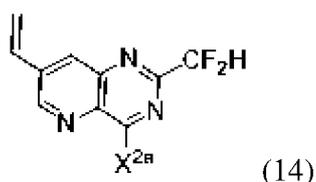
В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению по формуле 12 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят при температуре от около 70°C до около 80°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят при температуре около 75°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-4 или его соль получают способом, предусматривающим:

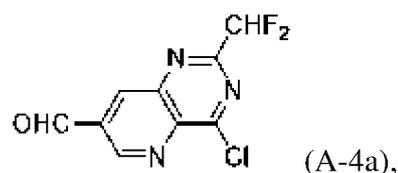
окисление соединения по формуле 14:



или его соли с образованием соединения по формуле A-4, где X<sup>2a</sup> представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления X<sup>2a</sup> представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-4 или его соль представляет собой соединение по формуле A-4a,



или его соль.

В некоторых вариантах осуществления окисление соединения по формуле 14 или

его соли проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор, присутствующий при окислении соединения по формуле 14 или его соли, представляет собой тетраоксид осмия.

В некоторых вариантах осуществления окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в присутствии окислителя. В некоторых вариантах осуществления окислитель, присутствующий при окислении соединения по формуле 14 или его соли, представляет собой перйодат натрия.

В некоторых вариантах осуществления окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при окислении соединения по формуле 14 или его соли, представляет собой ароматическое основание. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при окислении соединения по формуле 14 или его соли, представляет собой 2,6-диметилпиридин.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,001 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора по отношению к соединению по формуле 14 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 0,01 молярного эквивалента катализатора по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 3 до около 5 молярных эквивалентов окислителя по отношению к соединению по формуле 14 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 4 молярных эквивалентов окислителя по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 14 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

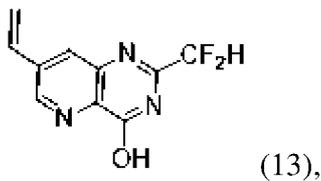
В некоторых вариантах осуществления окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят при температуре от около 10°C до около 15°C.

В некоторых вариантах осуществления окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир, 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир, полярный протонный растворитель или его смесь. В некоторых вариантах осуществления окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран и воду.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 14 или его соль

получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 13:



или его соли с галогенирующим средством с образованием соединения по формуле 14 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством, представляет собой аминовое основание. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством, выбрано из N, N-диэтиланилина, N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством, представляет собой N, N-диэтиланилин.

В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 13 или его солью, представляет собой хлорирующее средство. В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 13 или его солью, выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора. В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 13 или его солью, представляет собой оксихлорид фосфора.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 13 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента основания по отношению к соединению по формуле 13 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов галогенирующего средства по отношению к соединению по формуле 13 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента галогенирующего средства по отношению к соединению по

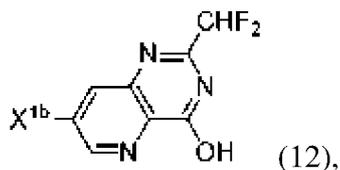
формуле 13 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят при температуре от около 100°C до около 150°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят при температуре около 130°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем ароматический углеводород. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем толуол.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 13 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 12:



или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле 13 или его соли, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $X^{1b}$  представляет собой бром.

В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой палладиевый катализатор. В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, выбран из RuPhos Pd G4, CataCXium® Pd G4,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(dppf)_2Cl_2$ , дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и  $PdCl_2(dtbbpf)$  (Pd-118). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой  $Pd(dppf)_2Cl_2$ .

В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-

диоксабороланом, представляет собой основание щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, выбрано из карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана по отношению к соединению по формуле 12 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,5 молярного эквивалента 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 2 до около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

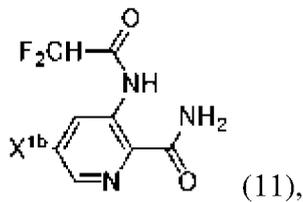
В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,01 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле 12 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 0,04 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом проводят при температуре от около 80°C до около 85°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный протонный растворитель, C<sub>1-6</sub> алканол или их смесь. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с

4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом проводят в растворяющем компоненте, содержащем воду и этанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 12 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 11:



или его соли с основанием, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления  $X^{1b}$  представляет собой бром.

В некоторых вариантах осуществления основание, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 11 или его солью, представляет собой основание щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 11 или его солью, представляет собой гидроксид щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 11 или его солью, выбрано из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида рубидия и гидроксида цезия. В некоторых вариантах осуществления основание, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 11 или его солью, представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 11 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 11 или его соли.

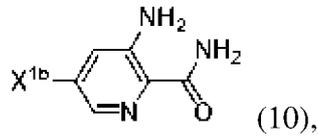
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием проводят при температуре от около 80°C до около 90°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием проводят при температуре около 85°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием проводят в растворяющем компоненте, содержащем  $C_{1-6}$  алканол. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием проводят в растворяющем

компоненте, содержащем этанол.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 11 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 10:



или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

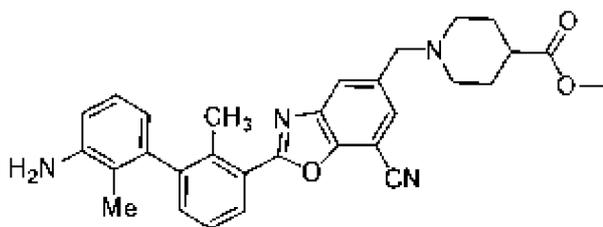
В некоторых вариантах осуществления  $X^{1b}$  представляет собой бром.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов 2,2-дифторуксусного ангидрида по отношению к соединению по формуле 10 или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,5 молярного эквивалента 2,2-дифторуксусного ангидрида по отношению к соединению по формуле 10 или его соли. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят при температуре от около  $50^{\circ}\text{C}$  до около  $70^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят при температуре около  $60^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди- $\text{C}_{1-6}$  алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят в растворяющем компоненте, содержащем 1,4-диоксан.

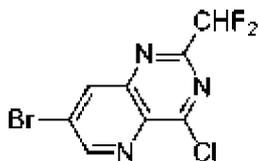
Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающему:

а) введение в реакцию соединения по формуле А-3а':



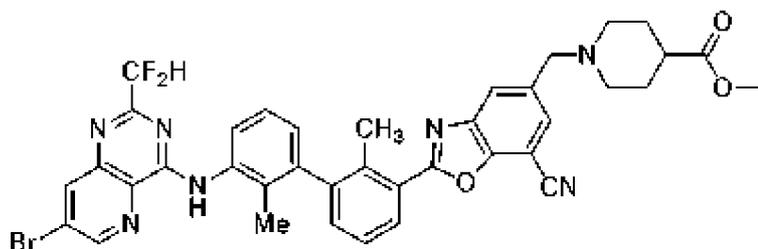
A-3a',

или его соли с соединением по формуле B-1a:



B-1a,

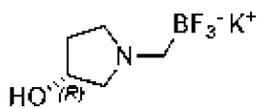
или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле B-2a':



B-2a',

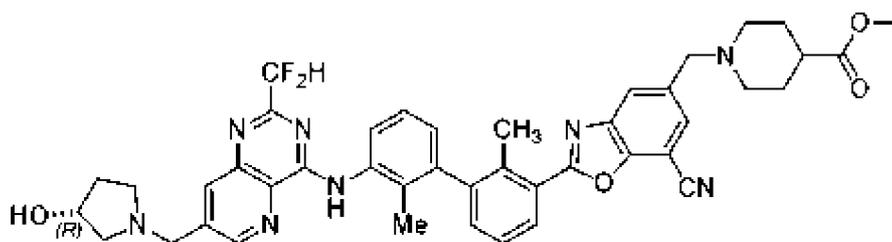
или его соли;

b) введение в реакцию соединения по формуле B-2a' или его соли с солью по формуле B-3a:



B-3a,

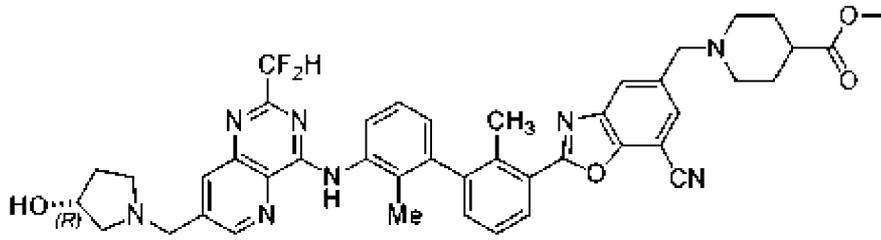
в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a':



A-7a',

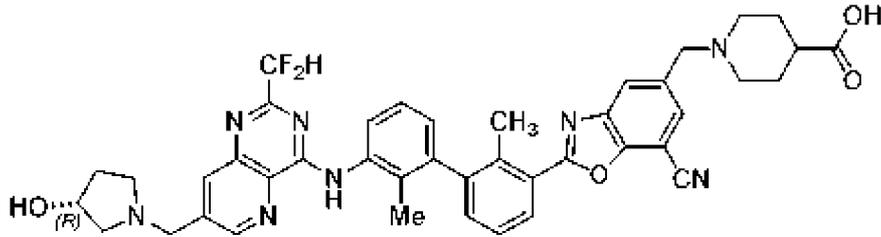
или его соли; и

c) снятие защитных групп с соединения по формуле A-7a':



A-7a',

или его соли в присутствии основания с образованием соединения по формуле 1:

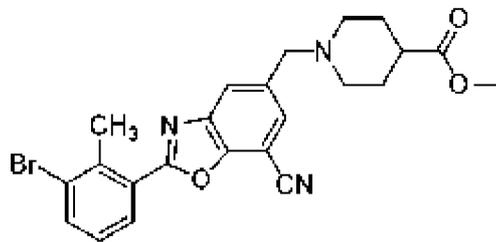


1,

или его соли.

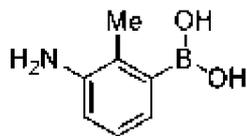
Настоящее изобретение также относится к способу получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты или ее соли, предусматривающему:

введение в реакцию соединения по формуле A-1a':



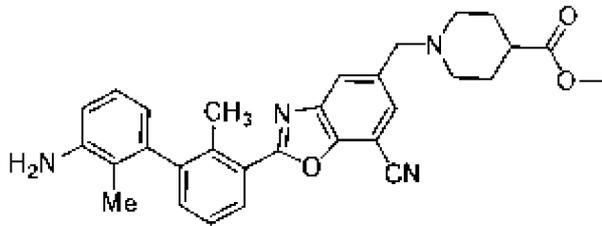
A-1a',

или его соли с соединением по формуле A-2a:



A-2a,

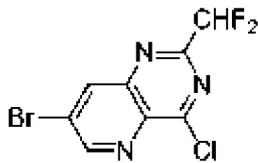
или его солью в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле 3a':



A-3a',

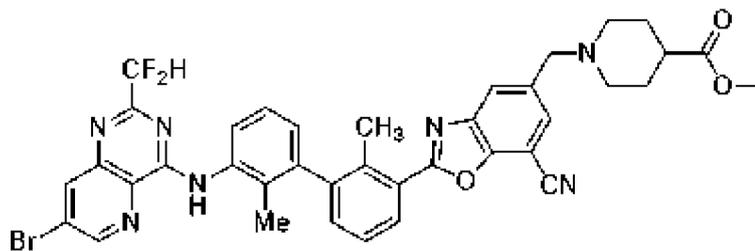
или его соли;

(b) введение в реакцию соединения по формуле A-3a' или его соли с соединением по формуле B-1a:



B-1a,

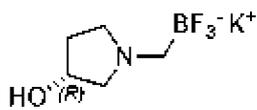
или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле B-2a':



B-2a',

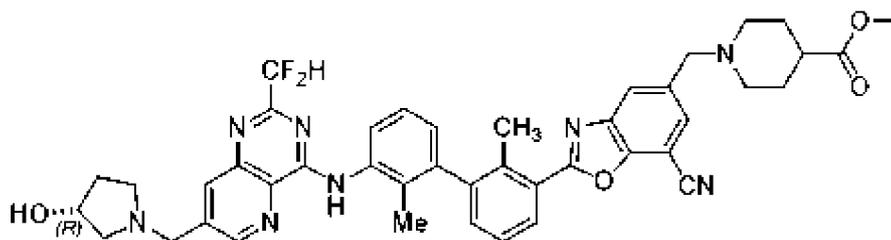
или его соли;

(c) введение в реакцию соединения по формуле B-2a' или его соли с солью по формуле B-3a:



B-3a,

в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a':



A-7a',

или его соли, и

(d) снятие защитных групп с соединения по формуле A-7a' или его соли в присутствии основания с образованием (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты или ее соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-2a или его соль представляет собой соль хлористоводородной кислоты по формуле A-2a.

В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле A-1a' или его соли с соединением по формуле A-2a или его солью, представляет собой палладиевый катализатор. В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле A-1a' или его соли с соединением по формуле A-2a или его солью, выбран из CataCXium® Pd G4, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле A-1a' или его соли с соединением по формуле A-2a или его солью, представляет собой PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118).

В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле A-1a' или его соли с соединением по формуле A-2a или его солью, представляет собой фосфатное или карбонатное основание. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле A-1a' или его соли с соединением по формуле A-2a или его солью, представляет собой фосфатное основание. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле A-1a' или его соли с соединением по формуле A-2a или его солью, представляет собой фосфат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле A-1a' или его соли с соединением по формуле A-2a или его солью, представляет собой двухосновный фосфат калия.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов соединения по формуле A-2a или его соли по отношению к соединению по формуле A-1a' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле A-2a или его соли по отношению к соединению по формуле A-1a' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,2 молярного эквивалента соединения по формуле A-2a или его соли по отношению к соединению по формуле A-1a'

или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,1 молярного эквивалента соединения по формуле А-2а или его соли по отношению к соединению по формуле А-1а' или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,001 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле А-1а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,001 до около 0,01 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле А-1а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 0,008 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле А-1а' или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1а' или его соли с соединением по формуле А-2а или его солью проводят при температуре от около 70°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1а' или его соли с соединением по формуле А-2а или его солью проводят при температуре около 80°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1а' или его соли с соединением по формуле А-2а или его солью проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1а' или его соли с соединением по формуле А-2а или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1а' или его соли с соединением по формуле А-2а или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем C<sub>1-6</sub> алканол и воду. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-1а' или его соли с соединением по формуле А-2а или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем воду и трет-бутанол.

В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3а' или его соли с соединением по формуле В-1а или его солью, представляет собой основание щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3а' или его соли с соединением по формуле В-1а или его солью, представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3а' или его соли с соединением по формуле В-1а или его солью, выбрано из карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия. В некоторых вариантах осуществления

основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3а' или его соли с соединением по формуле В-1а или его солью, представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле В-1а или его соли по отношению к соединению по формуле А-3а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,1 молярного эквивалента соединения по формуле В-1а или его соли по отношению к соединению по формуле А-3а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле В-1а или его соли по отношению к соединению по формуле А-3а' или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 1,1 молярного эквивалента основания по отношению к соединению по формуле А-3а' или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3а' или его соли с соединением по формуле В-1а или его солью проводят при температуре от около 40°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3а' или его соли с соединением по формуле В-1а или его солью проводят при температуре около 50°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-3а' или его соли с соединением по формуле В-1а или его солью проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит органический эфир. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а, представляет собой карбонатное основание. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а, представляет собой карбонат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а, выбрано из карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при введении в реакцию

соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а, представляет собой карбонат цезия.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов соли по формуле В-3а по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов соли по формуле В-3а по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов соли по формуле В-3а по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 1,6 молярных эквивалентов соли по формуле В-3а по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 3 до около 9 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 5 до около 7 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 6 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли.

В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,01 до около 0,5 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,01 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 0,03 до около 0,05 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 0,04 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2а' или его соли.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а проводят при температуре флегмы. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с соединением по формуле В-3а проводят при температуре от около 80°C до около 120°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а проводят при температуре около 100°C. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а проводят при температуре около 90°C.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а проводят в растворяющем компоненте, содержащем не протонный органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-С<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит диоксан.

В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с соединением по формуле В-3а или его солью, представляет собой палладиевый катализатор. В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с соединением по формуле В-3а или его солью, выбран из CataCXium® Pd G4, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки представляет собой CataCXium® Pd G4. В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с соединением по формуле В-3а или его солью, выбран из CataCXium® Pd G4 ((2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладия ди(1-адамтил)-н-бутилфосфинового комплекса), CataCXium® [Pd(аллил)Cl]<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле В-2а' или его соли с соединением по формуле В-3а или его солью, представляет собой CataCXium® [Pd(аллил)Cl]<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления реакция соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а образует соединение по формуле А-7а'. В некоторых вариантах осуществления после проведения реакции соединения по формуле В-2а' или его соли с солью по формуле В-3а, проводят реакцию соединения по формуле А-7а' по меньшей мере с 3 эквивалентами гликолевой кислоты с образованием тригликолятной соли соединения по формуле А-7а'.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения по формуле А-7а' или его соли с гликолевой кислотой проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит

органический эфир. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления тригликолятную соль соединения по формуле А-7а' растворяют в воде и промывают 2-метил-ТНФ. В некоторых вариантах осуществления промывание 2-метил-ТНФ проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет от около 30°C до около 50°C. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет около 40°C.

В некоторых вариантах осуществления затем проводят реакцию тригликолятной соли соединения по формуле А-7а' с основанием с получением соединения по формуле А-7а'. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой фосфатное или карбонатное основание. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой фосфат щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой фосфат калия или фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию тригликолятной соли соединения по формуле А-7а' с основанием проводят в растворяющем компоненте. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворяющий компонент содержит воду.

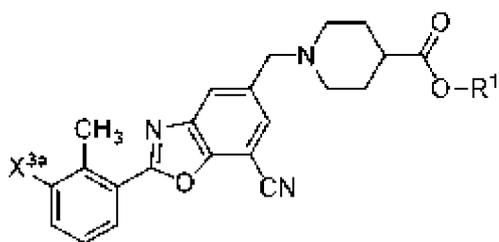
В некоторых вариантах осуществления снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а' или его соли предусматривает обработку соединения по формуле А-7а' или его соли основанием. В некоторых вариантах осуществления основание, присутствующее при снятии защитных групп с соединения по формуле А-7а' или его соли, представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-7а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-7а' или его соли. В некоторых вариантах осуществления используют около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-7а' или его соли.

В некоторых вариантах осуществления снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а' или его соли проводят при температуре от около 0°C до около 10°C. В некоторых вариантах осуществления снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а' или его соли проводят при температуре около 5°C.

В некоторых вариантах осуществления снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а' или его соли проводят в растворяющем компоненте. В некоторых

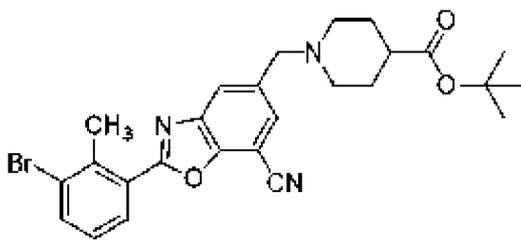
вариантах осуществления снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а' или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а' или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-С<sub>1-6</sub> алкиловый эфир, 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир, полярный протонный растворитель или их смесь. В некоторых вариантах осуществления снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а' или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран и воду.

В некоторых вариантах осуществления в данном описании представлено соединение по формуле А-1:



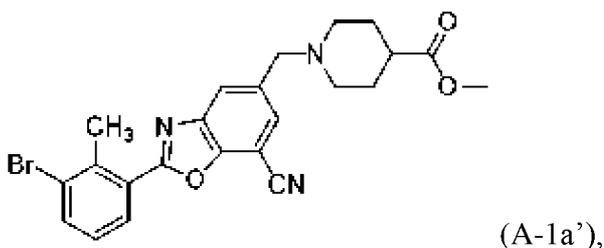
или его соль, где R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-6</sub> алкил; и X<sup>3a</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-1 представляет собой соединение по формуле А-1а:



или его соль.

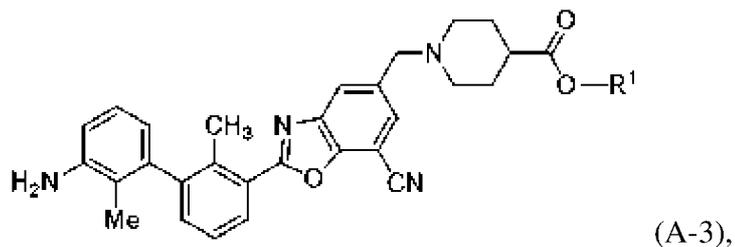
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-1 представляет собой соединение по формуле А-1а':



или его соль.

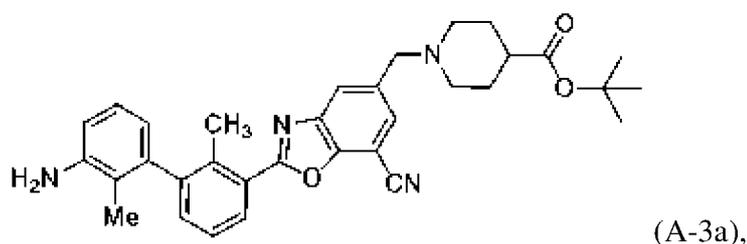
В некоторых вариантах осуществления в данном описании представлено

соединение по формуле А-3:



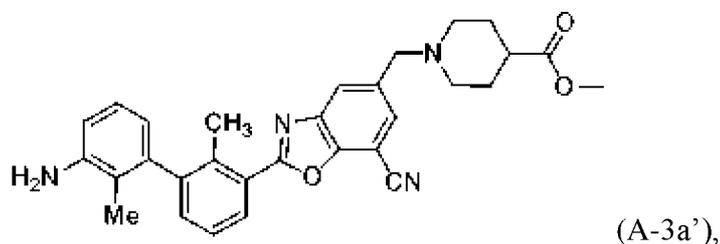
или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-3 представляет собой соединение по формуле А-3а:



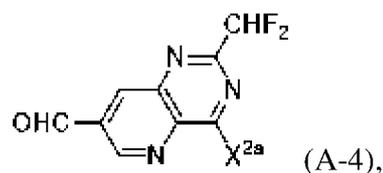
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-3 представляет собой соединение по формуле А-3а':



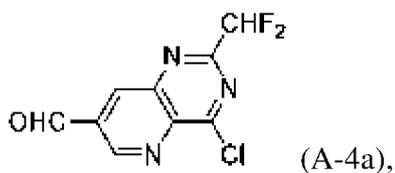
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном описании представлено соединение по формуле А-4:



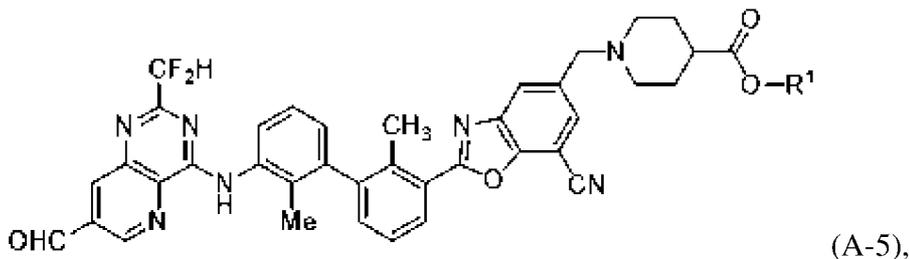
или его соль, где  $X^{2a}$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле А-4 представляет собой соединение по формуле А-4а:



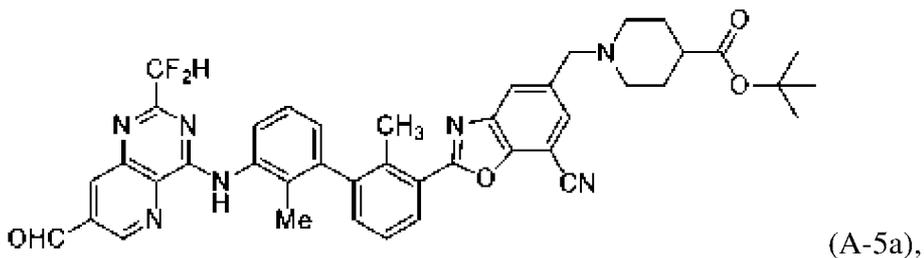
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном описании представлено соединение по формуле A-5:



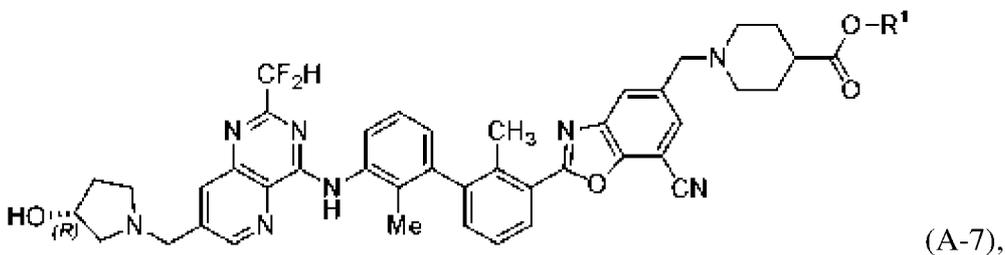
или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-5 представляет собой соединение по формуле A-5a:



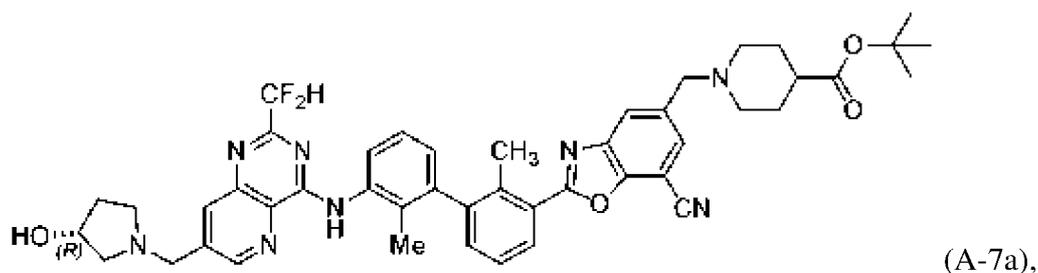
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном описании представлено соединение по формуле A-7:



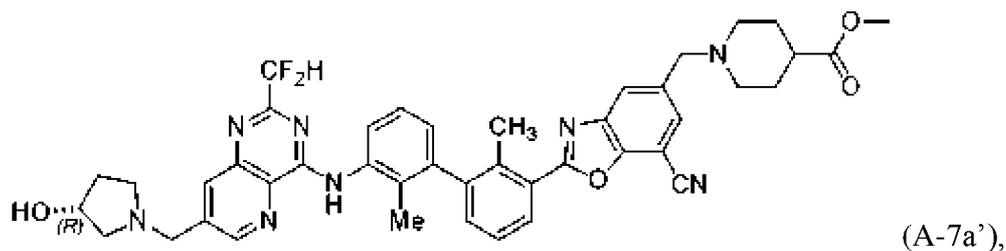
или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-7 представляет собой соединение по формуле A-7a:



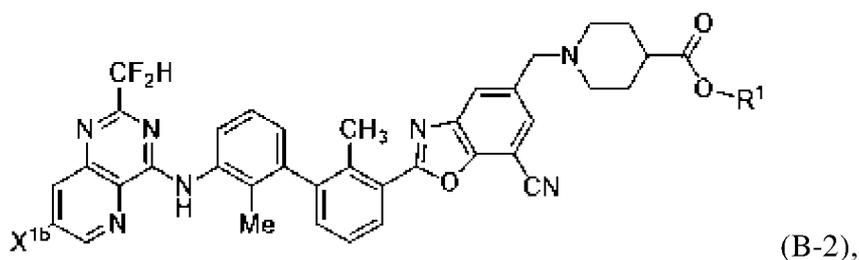
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле A-7 представляет собой соединение по формуле A-7a':



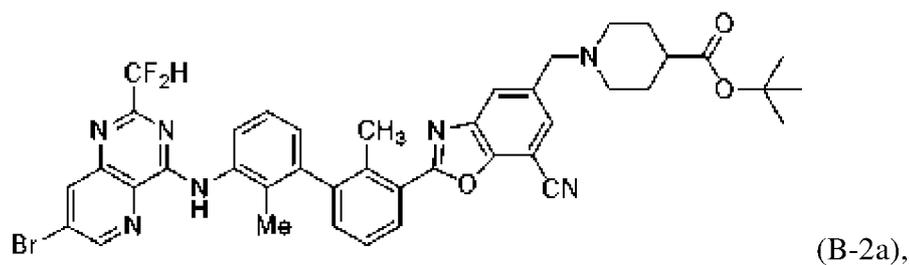
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном описании представлено соединение по формуле B-2:



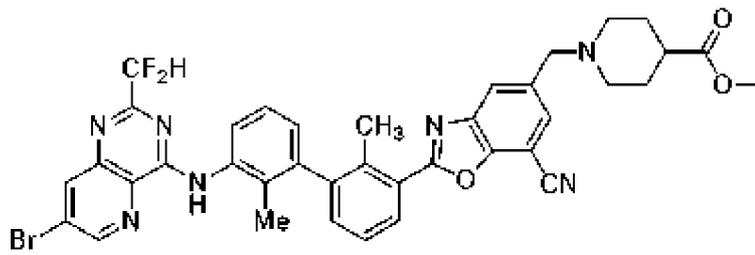
или его соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле B-2 представляет собой соединение по формуле B-2a,



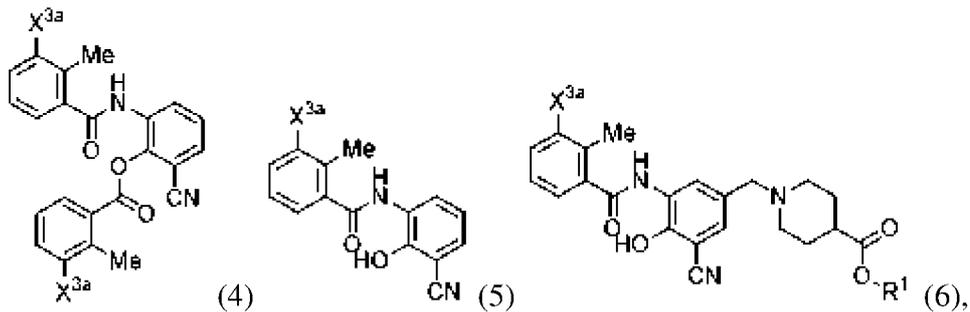
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле B-2 представляет собой соединение по формуле B-2a':



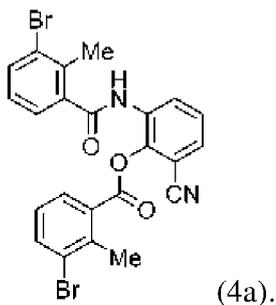
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлено соединение, выбранное из соединения по формуле 4, соединения по формуле 5 и соединения по формуле 6:

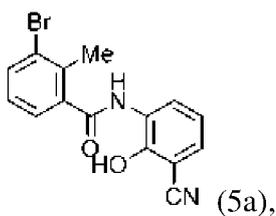


или его соль, где каждый  $X^{3a}$  независимо представляет собой галоген; и  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 4 представляет собой соединение по формуле 4a:

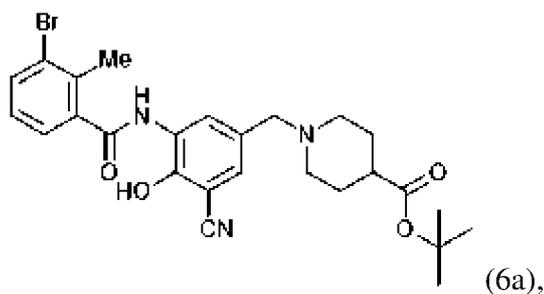


В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 5 представляет собой соединение по формуле 5a:



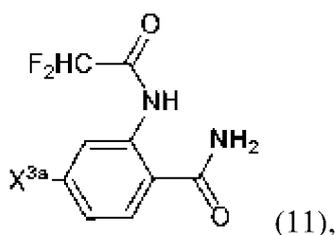
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 6 представляет собой соединение по формуле 6a:



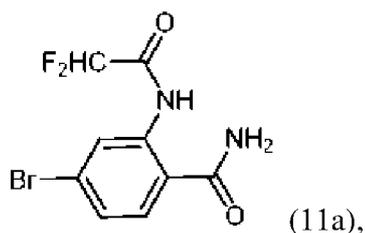
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлено соединение по формуле 11:



или его соль, где X<sup>3a</sup> представляет собой галоген.

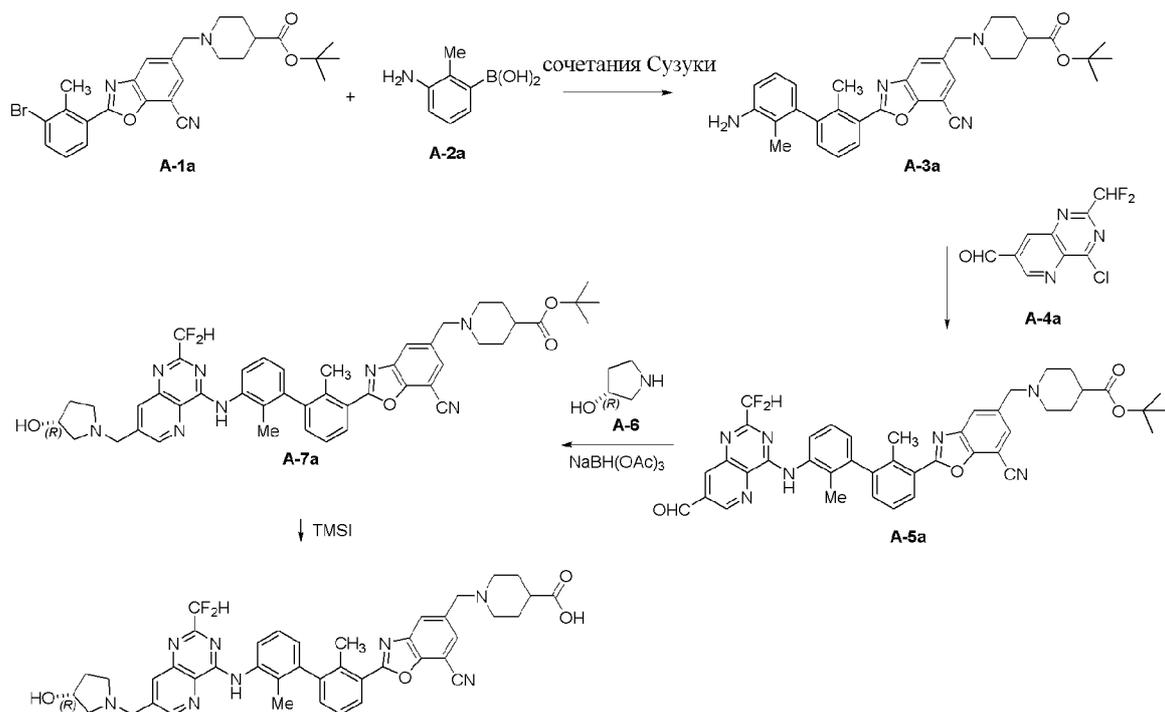
В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле 11 представляет собой соединение по формуле 11a:



или его соль.

соединение по формуле 1 может быть синтезировано с использованием способа, показанного на схеме 1. С помощью катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания галогензамещенного соединения A-1a со сложным эфиром бороновой кислоты по формуле A-2a в стандартных условиях (таких как реакция сочетания Сузуки, *например*, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) можно получить соединение по формуле A-3a. С помощью реакции амина A-3a с альдегидным соединением A-4a (*например*, с использованием бромида лития и N, N-диизопропиламина) можно получить соединение по формуле A-5a. С помощью реакции амина A-6 с альдегидным соединением A-5a в условиях восстановительного аминирования (*например*, триацетоксиборогидрид натрия или цианоборогидрид натрия в качестве восстановителя) можно получить соединение по формуле A-7a. Затем со сложного эфира A-7a можно снять защитные группы (*например*, с использованием TMSI) с получением требуемого соединения по формуле 1.

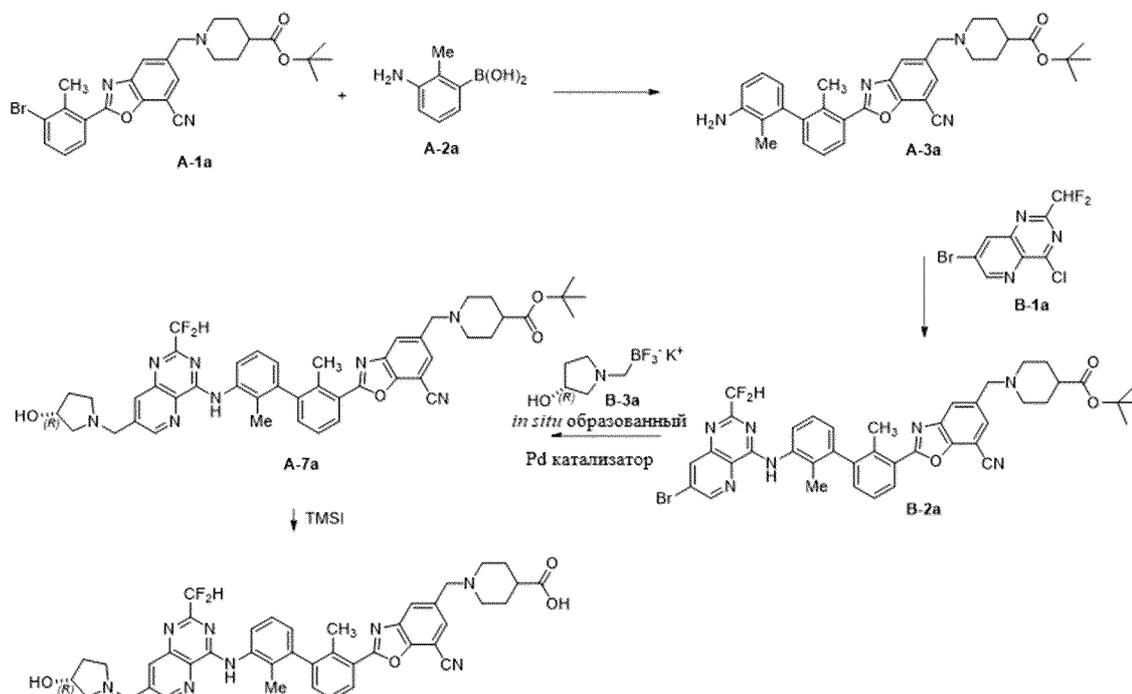
## Схема 1



Композиция формулы 1

соединение по формуле 1 можно синтезировать с использованием способа, показанного на схеме 2. С помощью катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания галогензамещенного соединения A-1a со сложным эфиром бороновой кислоты по формуле A-2a в стандартных условиях (таких как реакция сочетания Сузуки, *например*, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) можно получить соединение по формуле A-3a. С помощью реакции амина A-3a с галогензамещенным соединением B-1a в основных условиях (*например*, с использованием карбоната калия) можно получить соединение по формуле B-2a. С помощью реакции галогензамещенного соединения B-2a с боратной солью соединения B-3a (*например*, с использованием in-situ образованного палладиевого катализатора) можно получить соединение по формуле A-7a. Затем со сложного эфира A-7a можно снять защитные группы (*например*, с использованием TMSI) с получением требуемого соединения по формуле 1.

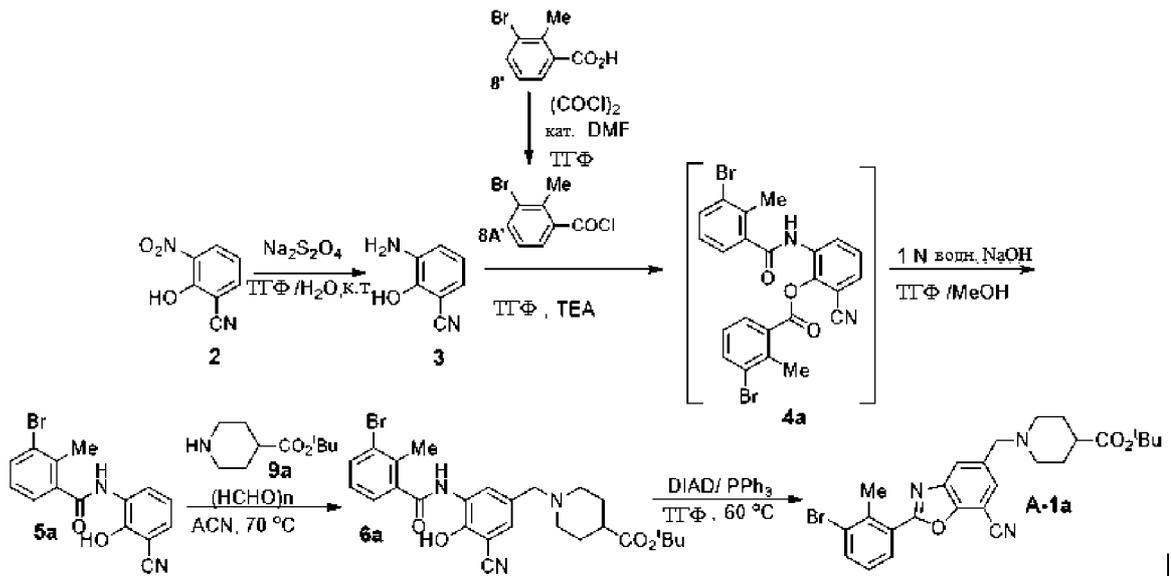
## Схема 2



Композиция формулы 1

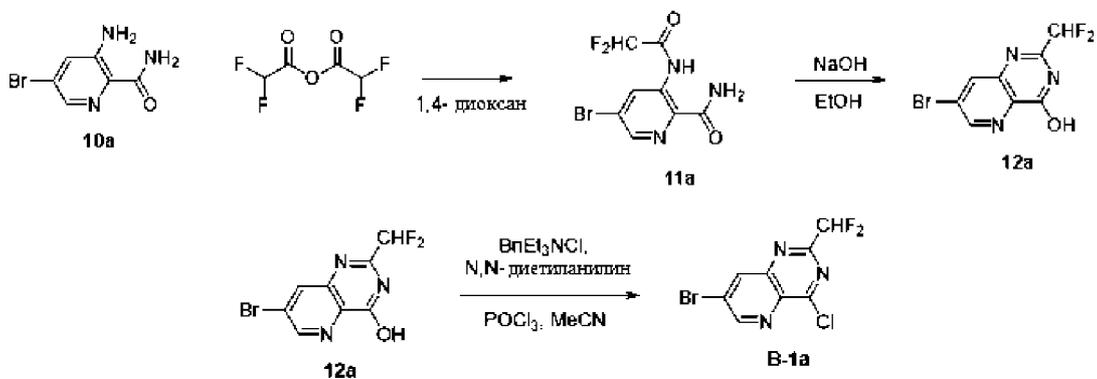
Соединение по формуле A-1a может быть получено согласно схеме 3. Нитрозамещенное соединение 2 может быть восстановлено до аминзамещенного соединения 3 с использованием восстановителя (*например*,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ). Спирт 5a может быть получен проведением реакции амина 3 с хлорангидридом 8A' (*например*, получен *in situ* с использованием карбоновой кислоты 8' и оксалилхлорида) с помощью промежуточного сложного эфира 4a, отщепленного в основных условиях. Спирт 5a может быть соединен с циклическим амином 9a с получением соединения 6a. Сложноэфирный амин и примыкающий к нему спирт соединения 6a могут быть восстановительно циклизованы (*например*, с использованием свободнорадикального инициатора, такого как диизопропилазодикарбоксилат (DIAD)) в соединение по формуле A-1a.

## Схема 3



Соединение по формуле В-1а может быть получено согласно схеме 4. Амин 10а может быть превращен в сложноэфирный амин 11а в присутствии 2,2-дифторуксусного ангидрида. Сложноэфирный амин 11а может быть восстановительно циклизован до спирта 12а. Спирт 12а может быть превращен в галогензамещенное соединение В-1а (например, с использованием оксихлорида фосфора).

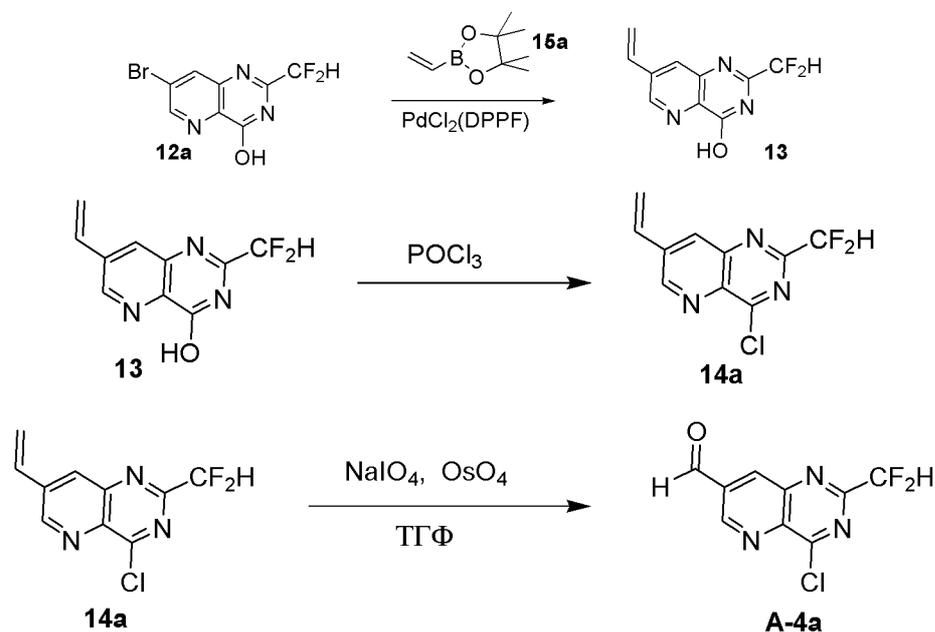
## Схема 4



Соединение по формуле А-4а может быть получено согласно схеме 5. С помощью катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания галогензамещенного соединения по формуле 12а со сложным эфиром бороновой кислоты по формуле 15а в стандартных условиях (таких как реакция сочетания Сузуки, например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) можно получать спирт по формуле 13. Спирт по формуле 13 может быть превращен в галогензамещенное соединение по формуле 14а (например, с использованием оксихлорида фосфора). Алкен галогензамещенного соединения по формуле 14а может быть окислительно отщеплен (например, с помощью периодата натрия и тетроксид осмия) с получением альдегида по

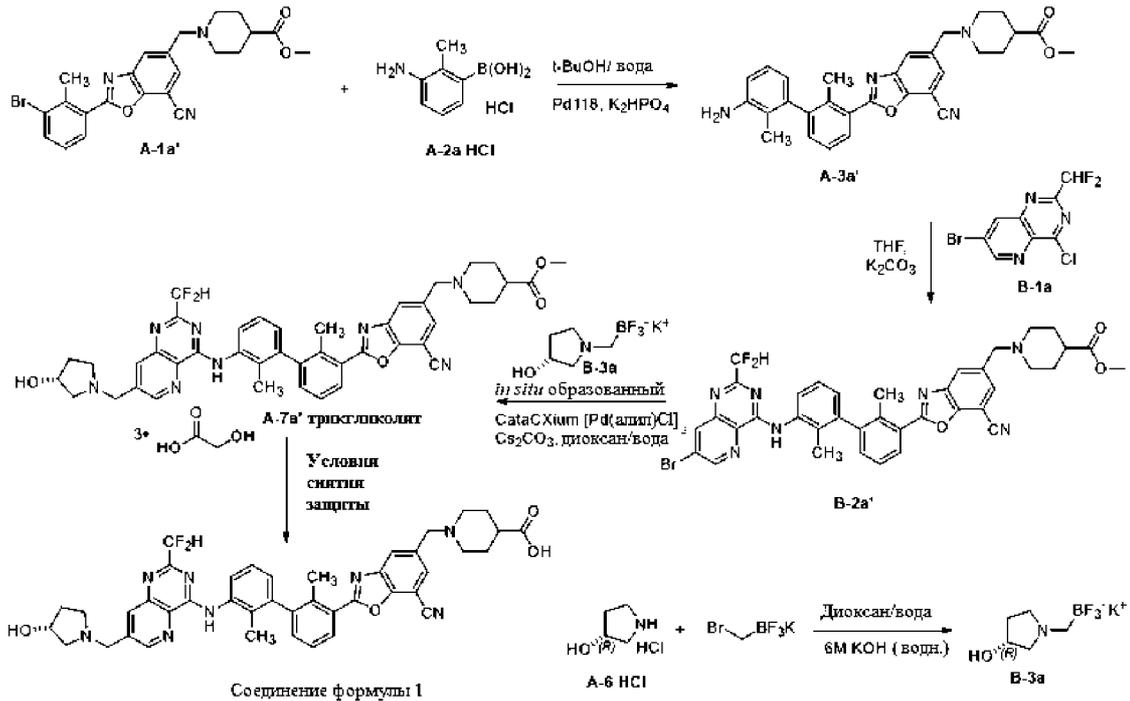
формуле А-4а.

**Схема 5**



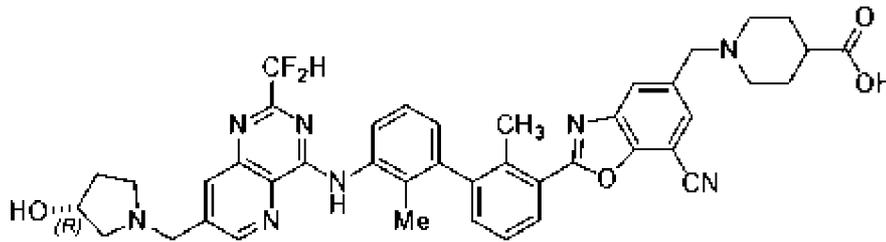
соединение по формуле 1 можно синтезировать с использованием способа, показанного на схеме 6. С помощью катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания галогензамещенного соединения А-1а' со сложным эфиром бороновой кислоты по формуле А-2а НСl в стандартных условиях (таких как реакция сочетания Сузуки, *например*, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) можно получить соединение по формуле А-3а'. С помощью реакции амина А-3а' с галогензамещенным соединением В-1а в основных условиях (*например*, с использованием карбоната калия) можно получить соединение по формуле В-2а'. С помощью реакции галогензамещенного соединения В-2а' с боратной солью соединения В-3а (*например*, с использованием *in-situ* образованного палладиевого катализатора) можно получить соединение по формуле А-7а'. Затем со сложного эфира А-7а' могут быть сняты защитные группы (*например*, в основных условиях) с получением требуемого соединения по формуле 1.

## Схема 6



## Твердые формы и соли

Настоящее изобретение дополнительно относится к, *среди прочего*, твердой форме или солевой форме (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1):



соединение по формуле 1.

соединение по формуле 1 раскрыто в патентной публикации США № 2019/0300524, которая включена в данный документ посредством ссылки.

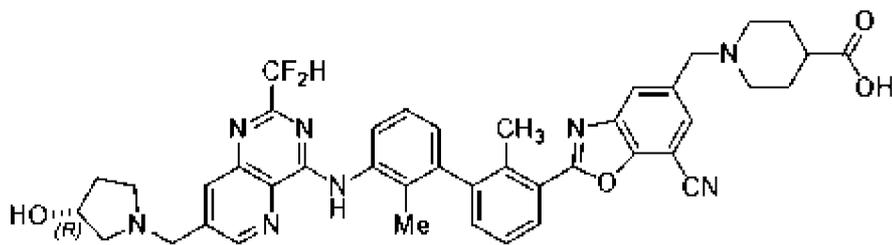
В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическое свободное основание (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (кристаллическое свободное основание соединения по формуле 1).

В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическое свободное основание формы I (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-

((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (кристаллическое свободное основание формы I соединения по формуле 1).

В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическое свободное основание формы II (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2' -диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (кристаллическое свободное основание формы II соединения по формуле 1).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к солям соединения по формуле 1:



соединение по формуле 1.

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой соль метансульфоновой кислоты (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соль метансульфоновой кислоты соединения по формуле 1).

Различные формы одного и того же вещества имеют разные объемные свойства, касающиеся, например, гигроскопичности, растворимости, стабильности и т. п. Формы с высокими точками плавления часто обладают хорошей термодинамической стабильностью, что является преимуществом для продления срока хранения лекарственных составов, содержащих твердую форму. Формы с более низкими температурами плавления часто менее термодинамически стабильны, но имеют преимущество в том, что они обладают повышенной растворимостью в воде, что приводит к повышению биодоступности лекарственного средства. Слабогигроскопичные формы желательны из-за их устойчивости при нагревании и влажности, а также из-за устойчивости к разложению при длительном хранении.

#### *Кристаллическое свободное основание*

В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле 1 представляет собой кристаллическое свободное основание формы I. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле 1 представляет собой

кристаллическое свободное основание формы II.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I представляет собой сесквигидрат.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такой, как показано фигуре 1.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранным из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I характеризуется характеристическими пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса) при 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I демонстрирует термограмму ДСК, что характеризуется первым эндотермическим пиком с начальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $35^\circ\text{C}$  и максимальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $68^\circ\text{C}$  и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $161^\circ\text{C}$  и максимальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $169^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I характеризуется термограммой ДСК, по существу такой, как изображено на фигуре 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I характеризуется термограммой ТГА, по существу такой, как изображено на фигуре 2.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы I может быть получено способом, предусматривающим осаждение формы I из растворителя, а затем добавление затравок кристаллического свободного основания формы I в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

Например, кристаллическое свободное основание формы I может быть получено способом, предусматривающим:

получение суспензии соединения по формуле 1 в растворителе (*например*, тетрагидрофуране);

нагревание суспензии а) до температуры выше комнатной (*например*, до 40°C) с образованием раствора;

охлаждение раствора б) (*например*, до 30°C);

добавление затравок формы I к раствору с);

добавление растворителя или смеси растворителей (*например*, МЕК:Н<sub>2</sub>О (11:2, 1 об.)) к суспензии d);

охлаждение раствора е) до температуры ниже комнатной (*например*, около 5°C при скорости 0,1°C/мин) с образованием суспензии; и

фильтрацию кристаллического свободного основания формы I из суспензии f).

Например, кристаллическое свободное основание формы I может быть получено способом, предусматривающим:

получение суспензии соединения по формуле 1 в растворителе (*например*, тетрагидрофуране);

нагревание суспензии а) до температуры выше комнатной (*например*, 40°C) с образованием раствора;

добавление растворителя (*например*, МЕК:Н<sub>2</sub>О (11:2, 0,7 об.)) к раствору б)

добавление затравок кристаллического свободного основания формы I к раствору с);

добавление растворителя или смеси растворителей (*например*, МЕК:Н<sub>2</sub>О (11:2, 0,3 об.)) к суспензии d);

охлаждение раствора е) до температуры ниже комнатной (*например*, около 5°C при скорости 0,1°C/мин) с образованием суспензии; и

фильтрацию кристаллического свободного основания формы I из суспензии f).

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II соединения по формуле 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такой, как показано на фигуре

3.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II представляет собой дигидрат.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II характеризуется характеристическими пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса) при 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II демонстрирует термограмму ДСК, что характеризуется первым эндотермическим пиком с максимальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $76^\circ\text{C}$ , вторым эндотермическим пиком с начальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $165^\circ\text{C}$  и максимальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $173^\circ\text{C}$  и третьим эндотермическим пиком с начальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $206^\circ\text{C}$  и максимальной температурой ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) при  $224^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II характеризуется термограммой ДСК, по существу такой, как изображено на фигуре 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II характеризуется термограммой ТГА, по существу такой, как изображено на фигуре 4.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание формы II может быть получено способом, предусматривающим осаждение кристаллического свободного основания формы II из растворителя, а затем введение в

реакцию соединения по формуле 1 с L-аргинином (*например*, около 1,0 молярного экв. или более) в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метилэтилкетон или его смесь.

Например, кристаллическое свободное основание формы II может быть получено способом, предусматривающим:

получение суспензии соединения по формуле 1 в растворителе, содержащем метилэтилкетон

нагревание суспензии а) до температуры выше комнатной с образованием раствора;

добавление по меньшей мере 1 эквивалента L-аргинина к раствору б);

охлаждение раствора с) до температуры ниже комнатной с образованием суспензии; и

фильтрацию кристаллического свободного основания формы II из суспензии д).

Например, кристаллическое свободное основание формы II может быть получено способом, предусматривающим:

получение суспензии соединения по формуле 1 в растворителе, содержащем метилэтилкетон

нагревание суспензии а) до около 50°C с образованием раствора;

добавление по меньшей мере 1,0-1,2 эквивалента L-аргинина к раствору б);

охлаждение раствора с) до около 5°C при скорости 0,1°C/мин с образованием суспензии; и

фильтрацию кристаллического свободного основания формы II из суспензии д) с использованием фильтра в инертной атмосфере.

#### *Соли метансульфоновой кислоты*

В некоторых вариантах осуществления соль соединения по формуле 1 представляет собой соль метансульфоновой кислоты (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соль метансульфоновой кислоты соединения по формуле 1).

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты представляет собой дигидрат.

Соль метансульфоновой кислоты может быть получена любым подходящим способом получения солей присоединения метансульфоновой кислоты. Например, соединение по формуле 1 может реагировать с метансульфоновой кислотой (*например*,

около 1,0 молярного экв. или более) в растворителе и полученная соль может быть выделена сливанием растворителя. В определенных вариантах осуществления соединение по формуле 1 вводят в реакцию с от около 1 до около 2 молярными эквивалентами метансульфоновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле 1 вводят в реакцию с от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента метансульфоновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле 1 вводят в реакцию с около 1,2 молярного эквивалента метансульфоновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле 1 вводят в реакцию с около 1 молярным эквивалентом метансульфоновой кислоты.

Растворитель может предусматривать любой растворитель или смесь растворителей, способных по меньшей мере частично растворять соединение по формуле 1. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает спирт. Подходящие спирты включают метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, изопропанол (изопропиловый спирт, 2-пропанол), 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, трет-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает диоксан, диметилсульфоксид, ацетон, тетрагидрофуран, дихлорметан, метанол, этанол, 1-пропанол или изопропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает ацетон или метилэтилкетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает метилэтилкетон.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь ацетона и воды.

В некоторых вариантах осуществления растворитель находится при температуре около комнатной температуры. В некоторых вариантах осуществления растворитель нагревают до температуры около 50°C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 40°C до около 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 40°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 50°C до около 55°C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 45°C, около 50°C, около 55°C, около 60°C, около 65°C, около 70°C, около 75°C или около 80°C.

В некоторых вариантах осуществления осаждение проводят путем охлаждения нагретой реакционной смеси за период времени. В некоторых вариантах осуществления

осаждение проводят путем охлаждения нагретой реакционной смеси до температуры ниже окружающей (*например*, от около 0°C до около 20°C, от около 0°C до около 10°C или около 5°C) при скорости приблизительно 0,1°C/мин.

Осаждение соли метансульфоновой кислоты в некоторых вариантах осуществления проводят фильтрацией соли из раствора.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты является аморфной. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты представляет собой смесь, содержащую кристаллические и аморфные формы.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты характеризуется формой III.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III может быть получена способом, предусматривающим осаждение соли метансульфоновой кислоты формы III из растворителя, а затем введение в реакцию соединения по формуле 1 с метаносульфоновой кислотой (*например*, около 1,0 молярного экв. или более) в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, воду или их смесь.

Например, соль метансульфоновой кислоты формы III может быть получена способом, предусматривающим:

- a) получение суспензии соединения по формуле 1 и по меньшей мере 1 эквивалента метансульфоновой кислоты в растворителе, содержащем метилэтилкетон;
- b) нагревание суспензии a) до температуры выше комнатной;
- c) охлаждение раствора b) до температуры ниже комнатной; и
- d) сливание любых жидкостей из раствора c).

Например, соль метансульфоновой кислоты формы III может быть получена способом, предусматривающим:

- a) получение суспензии соединения по формуле 1 и по меньшей мере 1 эквивалента (*например*, около 1,2 эквивалента) метансульфоновой кислоты в растворителе, содержащем метилэтилкетон;
- b) нагревание суспензии a) до около 50°C;
- c) охлаждение раствора b) до около 5°C;
- d) сливание любых жидкостей из раствора c); и
- e) обработку оставшихся твердых веществ из d) растворителем (*например*, 2-пропанолом, этилацетатом и трет-бутилметиловым эфиром) и выдерживание в течение

около 3 суток с улучшением кристалличности.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такой, как изображено на фиг. 5.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранным из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III характеризуется характеристическими пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса) при 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III может характеризоваться термограммой ДСК, по существу такой, как изображено на фиг. 6.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III демонстрирует термограмму ДСК, что характеризуется первым эндотермическим пиком с начальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 30°C и максимальной ( $\pm 3$  °C) при 67°C и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 179°C и максимальной при ( $\pm 3$  °C) 202 °C. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III характеризуется термограммой ДСК, по существу такой, как изображено на фигуре 6. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты формы III характеризуется термограммой ТГА, по существу такой, как

изображено на фигуре 6.

Различные твердые формы и формы их солей могут быть идентифицированы способами определения характеристик твердого состояния, такими как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD). Другие способы описания характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (ТГА), динамическая сорбция паров (DVS), ЯМР твердого тела и т. п., дополнительно помогают идентифицировать форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Дифрактограмма XRPD отражений (пиков) обычно считается характерным признаком определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости, *среди прочего*, от методики подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, используемых различных фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или могут исчезать существующие пики, в зависимости от типа прибора или настроек. В контексте настоящего документа термин «пик» относится к отражению, обладающему относительной высотой/интенсивностью, по меньшей мере составляющей приблизительно 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, вариации прибора и другие факторы могут повлиять на значения  $2\text{-}\theta$ . Таким образом, отнесения пиков, таких как приведенные в данном документе, могут варьироваться в пределах плюс или минус примерно  $0,2^\circ$  ( $2\text{-}\theta$ ), и термины «по существу» и «около», используемые в контексте XRPD в данном документе, охватывают вышеуказанные вариации.

Точно так же показания температуры в связи с ДСК, ТГА или другими термическими экспериментами могут варьироваться примерно в пределах  $\pm 3^\circ\text{C}$  в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. п. Соответственно, кристаллическая форма, о которой сообщается в данном документе, имеет термограмму ДСК «по существу», как показано на любой из фигур, или термин «около» понимается как учитывающий такое изменение.

В некоторых вариантах осуществления соединения, твердые формы и солевые формы по существу выделены. Под «по существу выделенным» подразумевается, что соединения, их твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма по меньшей мере частично или по существу отделены от окружающей среды, в которой она была образована или обнаружена. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную твердыми формами и солевыми формами. Существенное отделение 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 твердых форм и солевых форм. В контексте данного документа термин «кристаллическая» или «кристаллическая форма» предназначен для обозначения определенной конфигурации решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (*например*, элементарные ячейки), связанные с их разными физическими свойствами, характерными для каждой из кристаллических форм. В некоторых случаях разные конфигурации решетки имеют разное содержание воды или растворителя.

В некоторых вариантах осуществления соединения, твердые формы и солевые формы, описанные в данном документе, могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. Подразумевается, что используемый в данном документе «гидрат» относится к соединению (*например*, кристаллическому соединению), в котором молекулы воды химически связаны с другим соединением или элементом.

Фраза «фармацевтически приемлемый» употребляется в данном документе для обозначения тех солей, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

Как правило, термин «около» означает  $\pm 10\%$ . В некоторых вариантах осуществления термин «около» означает  $\pm 5\%$ .

Реакции, описанные в данном документе, могут быть проведены при соответствующих температурах, которые может легко определить специалист в данной области техники. Температура реакционной смеси будет зависеть, например, от температур плавления и кипения реагентов и растворителя, если он присутствует; термодинамики реакции (*например*, может потребоваться проведение сильных экзотермических реакций при пониженных температурах); и кинетики реакции (*например*, высокий энергетический барьер активации может потребовать повышенных температур).

Реакции получения соединений (*например*, соединений по формуле I), твердых форм и их солей могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами),

промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, *например*, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений (*например*, соединений по формуле I), твердых форм и их солей может включать введение и снятие защитных групп с различных химических групп. Необходимость введения защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана, *например*, в Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., «Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry», J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; и Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

За ходом реакций можно следить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Подходящие протонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения воду,  $\text{C}_{1-6}$  алканол, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, *изобутиловый* спирт, *трет-бутиловый* спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, *трет-пентиловый* спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин.

Подходящие апротонные растворители или не протонные органические растворители могут включать в качестве примера и без ограничения ди- $\text{C}_{1-6}$  алкиловый эфир, 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), ацетонитрил, N, N-диметилформамид (DMF), N, N-диметилацетамид (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-

метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N, N-диметилпропионамид, тетраметилмочевину, нитрометан, нитробензол, дихлорметан или гексаметилфосфорамид.

Используемые в данном документе выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура» или «к. т.» понимаются в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, к температуре реакционной смеси, то есть приблизительно к температуре помещения, в котором проводят реакцию солеобразования, например, при температуре от около 20°C до около 30°C.

Реакции образования соли, описанные в данном документе, могут быть проведены на воздухе или в инертной атмосфере. Как правило, реакционные смеси, содержащие реагенты или продукты, которые в значительной степени реагируют с воздухом, могут быть проведены с использованием чувствительных к воздуху способов синтеза, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Примерами кислот могут быть неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту. Органические кислоты включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бутановую кислоту, бензойную кислоту, 4-нитробензойную кислоту, метансульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, бензолсульфокислоту, винную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропиоловую кислоту, масляную кислоту, 2-бутиновую кислоту, винилуксусную кислоту, пентановую кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту и декановую кислоту.

Пример оснований включает основания щелочного металла, такие как гидроксиды щелочного металла (*например*, ацетат цезия, ацетат лития, ацетат натрия и ацетат калия), карбонат щелочного металла (*например*, карбонат лития, карбонат натрия и карбонат калия), фосфаты щелочных металлов (*например*, фосфат цезия, фосфат лития, фосфат натрия, фосфат калия и двухосновный фосфат калия) и ацетат щелочного металла (*например*, ацетат цезия, ацетат лития, ацетат натрия и ацетат калия). Некоторые примеры сильных оснований включают без ограничения гидроксиды, алкоксиды, амиды металлов, гидриды металлов, диалкиламиды металлов и ариламины, где алкоксиды включают литиевые, натриевые и калиевые соли метил, этил и трет-бутилоксидов; амиды металлов включают амид натрия, амид калия и амид лития; гидриды металлов включают гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и диалкиламиды металлов включают натриевые и

калиевые соли метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, триметилсилил и циклогексилзамещенных амидов.

Используемый в данном документе термин «алкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с прямой цепью или разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 12, от 1 до 8 или от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают без ограничения химические группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропил, н-гептил, н-октил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильный фрагмент представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил или 2,4,4-триметилпентил. В некоторых вариантах осуществления алкильный фрагмент представляет собой метил.

Используемый в данном документе «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе.

Используемый в данном документе термин «галогеналкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одного атома галогена до  $2n+1$  атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где «n» представляет собой количество атомов углерода в алкильной группе.

Используемый в данном документе термин «4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир» относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которые необязательно содержат одну или более алкениленовых групп как часть кольцевой структуры, которая содержит по меньшей мере один член кольца с гетероатомом кислорода и 4-10 членов кольца. Термин «гетероциклоалкил» включает моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Примеры 4-10-членного гетероциклоалкилового эфира включают тетрагидрофуран, тетрагидропиран, диоксан и т. п.

Используемый в данном документе термин « $C_{1-6}$  алканол» относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, включая один или более гидроксильных (ОН) заместителей. Примеры  $C_{1-6}$  спирта включают без ограничения метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол и т. п.

Используемый в данном документе термин «ди- $C_{1-6}$  алкиловый эфир» относится к двум насыщенным углеводородным группам, которые могут быть с прямой или

разветвленной цепью, которая содержит по меньшей мере один гетероатом кислорода (*например* C<sub>1-6</sub> алкил-О-C<sub>1-6</sub> алкил, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил выбран независимо; или C<sub>1-6</sub> алкил-(О-C<sub>1-6</sub> алкилен)<sub>n</sub>-О-C<sub>1-6</sub> алкил, где n представляет собой 1-6 и где каждый C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>1-6</sub> алкилен выбраны независимо). Пример ди-C<sub>1-6</sub> алкилового эфира включает диэтиловый эфир, диглим и т. п.

Используемые в данном документе термины «галоген» и «галоген», применяемые отдельно или в комбинации с другими терминами, относятся к фтору, хлору, бром и йоду.

Используемый в данном документе термин «кислота Льюиса» относится к соединению, которое способно принимать электронную пару от основания Льюиса с образованием аддукта Льюиса. Примеры кислоты Льюиса включают триметилсилилтрифлат, трифлат скандия, триметилсилилйодид, триметилборат, йодтриметилслан и эфират трехфтористого бора.

Используемый в данном документе термин «органический эфир» относится к атому кислорода, соединенному с двумя алкильными или арильными группами (*например*, C<sub>1-6</sub> алкил-О-C<sub>1-6</sub> алкил, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил выбран независимо; C<sub>1-6</sub> алкил-(О-C<sub>1-6</sub> алкилен)<sub>n</sub>-О-C<sub>1-6</sub> алкил, где n представляет собой 1-6 и где каждый C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>1-6</sub> алкилен выбраны независимо; или R-O-R', где каждый R и R' взят вместе с образованием 5-6-членного гетероциклического кольца, которое необязательно замещено 1-4 независимо выбранными C<sub>1-4</sub> алкильными заместителями). Примеры органического эфира включают тетрагидрофуран, диметилловый эфир, диэтиловый эфир, диглим и т. п.

Используемый в данном документе термин «органогалогенид» относится к органическим соединениям, содержащим атом галогена (*например*, Cl, Br, I, F и т. п.), связанным с атомом углерода (*например*, C<sub>1-6</sub> галогеналкил). Примеры органогалогенида включают дихлорметан, хлороформ и т. п.

Используемый в данном документе термин «органонитрил» относится к любому органическому соединению, которое содержит функциональную группу -C≡N (*например*, C<sub>1-6</sub> алкил-CN). Примеры органонитрила включают ацетонитрил и т. п.

Термин «окислитель», используемый в данном документе, относится к соединению или элементу, который принимает электрон от донора электронов в окислительно-восстановительной химической реакции. Примеры окислителя включают периодинан Десс-Мартина, периодат натрия, нитрат алюминия, аммония-церия (IV) сульфат, хлораты (аммония, натрия), дихромат аммония, нитраты (аммония, хлора, меди (II), магния, никеля, натрия), нитриты (аммония, кальция, натрия), перхлорат аммония, перманганаты (аммония, кальция, натрия), персульфаты (аммония, натрия), пентахлорид сурьмы,

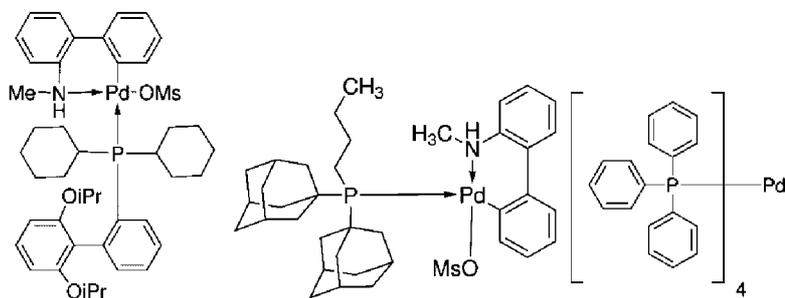
реактив Бенедикта, 1,4-бензохинон, бис(триметилсилил)пероксид, бромную кислоту, бром, монохлорид брома, пентафторид брома, трифторид брома, бромную кислоту, трет-бутилгидропероксид, бромат кальция, хлорат кальция, гипохлорит кальция, йодат кальция, перманганат кальция, пероксид кальция, хлоранил, хлорную кислоту, хлор, монофторид хлора, пентафторид хлора, трифторид хлора, мета-хлорпероксибензойную кислоту, N-хлорсукцинимид, хлористую кислоту, хлорат кобальта (II), нитрат кобальта (II), реактив Коллинза, ацетат меди (II), гидроксид меди (II), реактив Корнфорта, (диацетоксийод)бензол, гептоксид дихлора, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон, диметилдиоксиран, динитрогентетроксид, диоксигендифторид, раствор Фелинга, реакцию Фентона, реактив Фентона, феррат (VI), тетрафторборат ферроцениума, фтор, перхлорат фтора, соль Фреми, реакцию Хабера-Вейсса, высоковалентное железо, реактив Хилла, нитрат гидразина, перекись водорода, перекись водорода - мочевины, бромноватистую кислоту, хлорноватистую кислоту, йодноватистую кислоту, йодан, йодную кислоту, йод, гептафторид йода, монохлорид йода, пентафторид йода, пентоксид йода, трихлорид йода, дихлорид йодбензола, 2-йодоксибензойную кислоту, хромат железа (III), нитрат железа (III), реактив Джонса, хлорат лития, гипохлорит лития, нитрат лития, нитрит лития, перхлорат лития, пероксид лития, монопероксифталат магния, ацетат марганца (III), ксенат мононатрия, перхлорат нитрония, нитрозил-О-гидроксид, азотистую кислоту, тетроксид осмия, кислород, дифторид кислорода, озон, нитрат палладия (II), пербромную кислоту, перхлорат, перхлорную кислоту, надмуравьиную кислоту, периодатоникелаты, периодную кислоту, периодан, пермарганцевую кислоту, перокси кислоту, пероксимоносерную кислоту, бромат калия, хлорхромат калия, хромат калия, дихромат калия, феррат калия, ферроцианид калия, гипохлорит калия, йодат калия, нитрит калия, периодат калия, перманганат калия, пероксид калия, пероксимоносульфат калия, персульфат калия, супероксид калия, тетрапероксохромат калия (V), пиридин-N-оксид, хлорхромат пиридиния, пербромид пиридиния, реоксидант, реактив Розена, селеновую кислоту, гексасульфид селена, триоксид селена, селеновую кислоту, бромат серебра, хлорат серебра, хромат серебра, дихромат серебра, йодат серебра, нитрат серебра, перхлорат серебра, тетрафторборат серебра, синглетный кислород, бромат натрия, хлорит натрия, хромат натрия, дихромат натрия, гипохлорит натрия, йодат натрия, нитрит натрия, перборат натрия, перкарбонат натрия, пероксид натрия, пероксикарбонат натрия, персульфат натрия, супероксид натрия, бромат стронция, нитрат стронция, пероксид стронция, серную кислоту, сверхокисленный раствор, сверхоксидант, теллутовую кислоту, тетрапропиламмония перрутнат, реактив Толленса, триметиламина N-оксид, тринитроэтилортокарбонат, тринитроэтилортоформиат, трис(4-бромфенил)аммонила

гексахлорантимонат, ванадия (V) оксид, цинка пероксид и т. п.

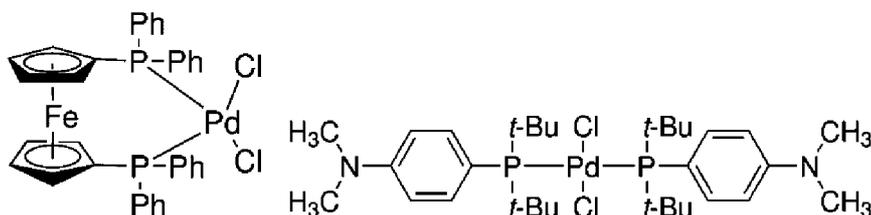
Примеры восстановителя включают борогидридные восстановители (*например*,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , диборан,  $\text{BH}_3$ , 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN), ацилоксиборон и т. п.), гидросульфит натрия, диизобутил алюминия гидрид (DIBALH), диизобутилалюминийгидрид и т. п.

Реакции сочетания Сузуки могут быть инициированы с использованием ряда палладиевых (0) и палладиевых (II) катализаторов и проведены в условиях, известных в данной области (см., *например*, Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. **1995**, 95, 2457-2483, который тем самым включен в данный документ во всей его полноте). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки представляет собой катализатор, выбранный из RuPhos Pd G4, CataCXium® Pd G4,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ , дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия,  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  (Pd-118) и тетраakis(три(*o*-толил)фосфин)палладия (0). В некоторых вариантах осуществления катализатор Сузуки представляет собой катализатор, выбранный из CataCXium® Pd G4 ((2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладия ди(1-адамантил)-н-бутилфосфинового комплекса), CataCXium® [ $\text{Pd}(\text{аллил})\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ , дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  (Pd-118).

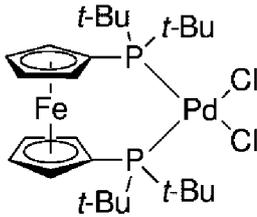
Катализатор Сузуки может быть закуплен коммерчески: RuPhos Pd G4 (Sigma-Aldrich, кат. № 804290), CataCXium® Pd G4 (Sigma-Aldrich, кат. № 900349; ((2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладия ди(1-адамантил)-н-бутилфосфиновый комплекс) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (Sigma-Aldrich, кат. № 697265),  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (Sigma-Aldrich, кат. № 697230). Структуры иллюстративных катализаторов также показаны ниже:



RuPhos Pd G4 CataCXium® Pd G4  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$



$\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладий



$\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  (Pd-118)

Хлорирующим средством может быть, например, оксалилхлорид, оксихлорид фосфора, дифосген, тионилхлорид, сульфурилхлорид или пентахлорид фосфора.

#### *Способы применения*

Твердые формы и солевые формы, описанные в настоящем изобретении, могут ингибировать активность взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 и, таким образом, пригодны в лечении заболеваний и расстройств, ассоциированных с активностью PD-1, и заболеваний и расстройств, ассоциированных с PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80). В определенных вариантах осуществления твердые формы и солевые формы, описанные в настоящем изобретении, пригодны для терапевтического введения для усиления, поднятия и/или повышения иммунитета при раке, хронической инфекции или сепсисе, включая усиление реакции на иммунизацию. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1. Способ предусматривает введение индивидууму или пациенту твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1. Твердые формы и солевые формы, описанные в настоящем изобретении, могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими средствами или способами терапии или в качестве адъюванта или неоадъюванта для лечения заболеваний или расстройств, включая рак или инфекционные заболевания. Для описанных в данном документе способов применения может быть использована любая из твердых форм и солевых форм, описанных в данном документе, в том числе любой из его вариантов осуществления или пунктов формулы.

Твердые формы и солевые формы, описанные в настоящем изобретении, ингибируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1, что приводит к блокаде сигнального пути PD-1. Блокада PD-1 может усиливать иммунный ответ на раковые клетки и инфекционные заболевания у млекопитающих, в том числе у человека. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено лечение индивидуума или пациента *in vivo* с использованием твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1 таким образом, что рост раковых опухолей ингибируется. Твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма

соединения по формуле 1 может быть использована для ингибирования роста раковых опухолей. Альтернативно, твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма соединения по формуле 1 может быть использована в сочетании с другими средствами или стандартными способами лечения рака, как описано ниже. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro*. Способ предусматривает приведение в контакт опухолевых клеток *in vitro* с твердой формой, солевой формой или кристаллической формой соединения по формуле 1. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования роста опухолевых клеток у индивидуума или пациента. Способ предусматривает введение индивидууму или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения рака. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1. Примеры видов рака включают такой рак, рост которого может быть ингибирован с помощью солей по настоящему изобретению, и виды рака, обычно реагирующие на иммунотерапию.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ усиления, поднятия и/или увеличения иммунного ответа у пациента. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1.

Примеры видов рака, которые поддаются лечению с использованием твердых форм и солевых форм, описанных в настоящем изобретении, включают без ограничения рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак заднепроходной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак

мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, и комбинации указанных видов рака. Твердые формы и солевые формы, описанные в настоящем изобретении, также применимы для лечения метастатических раковых заболеваний, особенно метастатических раковых заболеваний, которые экспрессируют PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, поддающиеся лечению твердыми формами и соевыми формами, описанными в настоящем изобретении, включает меланому (*например*, метастатическую злокачественную меланому, кожную меланому), рак почек (*например*, светлоклеточный рак), рак простаты (*например*, гормонорезистентную аденокарциному простаты), рак молочной железы (*например*, инвазивную карциному молочной железы), рак толстой кишки, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких), плоскоклеточный рак головы и шеи (*например*, плоскоклеточную карциному головы и шеи), рак уротелия (*например*, рак мочевого пузыря, немышечный инвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC)) и виды рака с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI<sup>high</sup>). Кроме того, данное описание включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть ингибирован с помощью солей по данному изобретению.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием твердых форм и солевых форм, описанных в настоящем изобретении, включают без ограничения солидные опухоли (*например*, рак простаты, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почек, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркому, рак мочевого пузыря и т. п.), гематологические виды рака (*например*, лимфому, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), DLBCL, мантийноклеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или резистентную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием твердых форм и солевых форм, описанных в настоящем изобретении,

включают без ограничения холангиокарциному, рак желчных протоков, рак желчных путей, трижды негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легкого, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофибром, базальноклеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак фаллопиевых труб, рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, волосатоклеточный лейкоз, рак кишечника, рак островковых клеток, рак полости рта, рак ротоглотки, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак полости носа, рак глаза, меланому глаза, рак таза, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак слюнных желез, рак носовых пазух, рак позвоночника, рак языка, тубулярный рак, рак уретры и рак мочеочника.

В некоторых вариантах реализации твердые формы и солевые формы, описанные в данном документе, можно использовать для лечения серповидно-клеточного заболевания и серповидно-клеточной анемии.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению с использованием твердых форм и солевых форм, описанные в данном изобретении, включают без ограничения гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, виды рака желудочно-кишечного тракта, виды рака мочеполовых путей, виды рака печени, виды рака костей, виды рака нервной системы, гинекологические виды рака и виды рака кожи.

Примеры гематологических видов рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или резистентную НХЛ и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (*например*, первичный миелофиброз (PMF), истинную полицитемию (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (Т-ALL) и множественную миелому (MM).

Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому и тератому.

Примеры видов рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (*например*, плоскоклеточный NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную

карциному (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому, аденокарциному), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, апудому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибромому, фибромому), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак (*например*, колоректальную аденокарциному).

Примеры онкологических заболеваний мочеполовых путей включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарциному), простаты (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фибромому, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочеполовой системы (*например*, папиллярную карциному почки, рак семенных клеток яичка, хромофобную почечно-клеточную карциному, светлоклеточную карциному почек или аденокарциному простаты).

Примеры онкологических заболеваний печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры онкологических заболеваний костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофибромому, остеондую остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры видов рака нервной системы включают рак черепа (остеому, гемангиому, гранулемому, ксантому, деформирующий остит), оболочек головного мозга (менингиому,

менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуобластому, глиому, эпендимому, глиому, герминому (пинеалому), олигодендроглиому, невриному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта-Дюкло.

Примеры гинекологических видов рака включают рак матки (карциному эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, серозную аденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, серозную аденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотеклоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Примеры видов рака кожи включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному (*например*, плоскоклеточную карциному кожи), саркому Капоши, диспластические невусы родинок, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению с использованием солей по настоящему изобретению, включают без ограничения серповидно-клеточное заболевание (*например*, серповидно-клеточную анемию), трижды негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичек, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

Блокада сигнального пути PD-1 с помощью твердых форм и солевых форм, описанных в настоящем изобретении, также может быть подходящей для лечения инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции. Настоящее изобретение предусматривает способ лечения инфекций, таких как вирусные инфекции. Способ предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1. Примеры вирусов, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают без ограничения, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола и вирус кори. В некоторых вариантах осуществления вирусы, вызывающие инфекции, которые поддаются лечению способами по настоящему изобретению,

включают без ограничения гепатит (А, В или С), вирус герпеса (*например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV*, вирус Эпштейна-Барра), аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC, туберкулез и вирус арбовирусного энцефалита.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения бактериальных инфекций. Способ предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1. Неограничивающие примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протеус, серратию, синегнойную палочку, легионеллу, бактерии, вызывающие дифтерию, сальмонеллу, бациллы, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, язву, лептоспироз и болезнь Лайма.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения грибковых инфекций. Способ предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1. Неограничивающие примеры патогенных грибов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают *Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т. п.)*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus (fumigatus, niger и т. п.)*, Genus *Mucorales (mucor, absidia, rhizophus)*, *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения паразитарных инфекций. Способ предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения формулы 1. Неограничивающие примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba sp.*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium sp.*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения нейродегенеративных

заболеваний или расстройств. Способ предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения по формуле 1. Неограничивающие примеры нейродегенеративных заболеваний или расстройств включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, прионную болезнь, болезни двигательных нейронов, спиноцеребеллярную атаксию и спинальную мышечную атрофию.

Считается, что твердые формы и солевые формы могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Следует понимать, что определение соответствующих биофармацевтических свойств находится в пределах компетенции специалиста в данной области, *например*, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

Термины «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей, или приматов и наиболее предпочтительно к людям.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активной твердой формы, солевой формы или кристаллической формы, что вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, что является желаемым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего врача.

В контексте данного документа термин «процесс лечения» или «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.* прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчения заболевания; *например*, облегчения заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (*т. е.* обращение патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы пригодны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; *например*, предотвращения или снижения риска развития заболевания,

состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

*Виды комбинированной терапии*

*Виды терапии с контрольной точкой иммунного ответа*

Твердые формы и солевые формы, описанные в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры ингибиторов контрольных точек иммунного ответа включают ингибиторы против молекул контрольных точек иммунного ответа, такие как CBL-B, CD20, CD122, CD96, CD73, CD47, CSF1R, JAK, PI3K-дельта, PI3K-гамма, TAM, аргиназа, HPK1, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4,IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более средствами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGF бета.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы, представленные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, *например*, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-

64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа 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, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой SHR-1210. Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включает(ют) терапевтические антитела, такие как 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа 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 известный как RG7446), дурвалумаб (Imfinzi®), атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®),

MSB0010718C, тислелизумаб, FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, СК-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, *например*, биспецифическое антитело к PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор CTLA-4, *например*, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1 и CTLA-4, *например*, биспецифическое антитело к PD-1/CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1/CTLA-4 представляет собой АК104.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG3, *например*, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной

контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галузертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой цузатузумаб или BMS-936561.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, *например*, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист GITR, *например*, антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, *например*, агонистическое антитело к OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, *например*, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб

или ритуксимаб.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGFβ. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпикадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, средства и т. п. могут быть объединены с настоящей твердой формой, солевой формой или кристаллической формой в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

#### *Виды терапии рака*

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция множества биологических сигнальных путей. Таким образом, может быть полезно комбинировать ингибиторы различных механизмов, такие как ингибиторы ферментов, ингибиторы передачи сигнала, ингибиторы динамики хроматина или модуляторы иммунных ответов, для лечения таких состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может снизить вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в популяции клеток или снизить токсичность лечения.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированной терапии, включают описанные в

данном документе. Примеры видов рака включают солидные опухоли и не солидные опухоли, такие как жидкие опухоли, онкологические заболевания крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфорилкиназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта и множественные или селективные), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM киназы (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения рака или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с твердыми формами и солевыми формами по настоящему изобретению для лечения рака и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, пемигатиниб (INCY54828), INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как EгB-1 или HER-1) (*например*, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор сигнального пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, *например*, руксолитиниб, барицитиниб или итацитиниб (INCB39110)), ингибитор IDO (*например*, эпакдадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (*например*, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (*например*, парсаклисиб (INCB50465) и INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (*например*, INCB53914), ингибитор EGFR (также известный как EгB-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор сигнального пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб, талазопариб или нирапариб), ингибитор CSF1R, рецепторную тирозинкиназу TAM (Tyro-3, Axl и Mer), антагонист аденозинового рецептора (*например*, антагонист

рецептора A2a/A2b), ингибитор НРК1, ингибитор рецептора хемокинов (*например*, ингибитор CCR2 или CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы брома и экстратерминальных членов семейства (*например*, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибитор аргиназы (INCB001158), ингибитор PARP (такой как рупартиб или олапариб), ситраватиниб, комбинацию ингибитора B-Raf с ингибитором MEK (такая как энкорафениб плюс биниметиниб, дабрафениб плюс траметиниб или кобиметиниб плюс вемурафениб) и антагонист аденозиновых рецепторов или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно комбинировать с агонистом TLR7 (*например*, имиквимодом).

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению могут дополнительно применяться в комбинации с другими способами лечения видов рака, *например*, химиотерапией, лучевой терапией, направленной на опухоль терапией, адьювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (*например*, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонисты рецептора Toll, агонисты STING, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3Kδ и т. п. Твердые формы и солевые формы можно вводить в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкина дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозида фосфат, этопозид, экземестан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаба озогамин, гозерелина ацетат,

гистрелина ацетат, ибритумомаба тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксель, памидронат, панитимумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрекседа динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепу, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориносат и золедронат.

Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, такие как CTLA-4 (*например*, ипилимумаб), 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб), антитела к PD-1 и PD-L1 или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- $\beta$  и т. п.). Примеры антител к PD-1 и/или PD-L1, которые можно комбинировать с солями по настоящему изобретению для лечения рака или инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, включают без ограничения ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и SHR-1210.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно дополнительно использовать в комбинации с одним или более противовоспалительными средствами, стероидами, иммунодепрессантами или терапевтическими антителами.

Твердые формы и солевые формы можно комбинировать с другим иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки, а также клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Твердые формы и солевые формы можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансдуцируются для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (ВПЧ), вирусы гепатита (ВГВ и ВГС) и вирус

герпетической саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно применять в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению по настоящему изобретению можно применять в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацелены на эффекторные клетки к опухолевым клеткам, экспрессирующие рецептор Fe-альфа или Fe-гамма. Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно применять в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопозитического происхождения.

Твердые формы и солевые формы можно применять в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогенные микроорганизмы, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. К ним относятся без ограничения ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярия, лейшмания, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему раскрытию, включают без ограничения вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают без ограничения хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и

конококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, сальмонеллу, бациллы, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению с помощью способов по настоящему описанию, включают без ограничения *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т. п.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. п.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению с помощью способов по настоящему описанию, включают без ограничения *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

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

#### *Состав, лекарственные формы и введение*

При использовании в качестве фармацевтических препаратов твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения по формуле 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Такие композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдывания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, *например*, внутриоболочечное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, *например*, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы

для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму по настоящему изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного применения. При приготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другой контейнер. Если вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит средой-носителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% по весу активной соли, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При получении состава активная твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма могут быть размолоты для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активная соль по существу является нерастворимой, ее можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активная твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма по существу является растворимой в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, *например*, около 40 меш.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно размалывать с использованием известных способов помола, такие как мокрый помол, с получением частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Тонкоизмельченные (наночастицы) препараты твердых форм и солевых форм по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в данном уровне техники, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу,

декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения по формуле 1. В некоторых вариантах осуществления силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза содержит около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% диоксида кремния вес/вес.

В некоторых вариантах осуществления композиция является композицией с замедленным высвобождением, содержащей по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения по формуле 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения по формуле 1 и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения по формуле 1 и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения по формуле 1 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 используется способ влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется способ сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, обладают высокой чистотой и по сути не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по меньшей мере принятой на общегосударственном уровне пищевой степени чистоты, как правило, по меньшей мере аналитической степени чистоты и более конкретно по меньшей мере фармацевтической степени чистоты). В частности, для использования человеком композиция предпочтительно производится или составляется в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по существу изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активная твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма может быть эффективной в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Тем не менее, следует понимать, что количество фактически введенной твердой формы, солевой формы или кристаллической формы обычно определяется врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее

лечению, выбранный путь введения, фактически введенную твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и т. п.

Терапевтическая дозировка твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения твердой формы, солевой формы или кристаллической формы, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% вес/объем соли для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазонах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне 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 расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранной твердой формы, солевой формы или кристаллической формы, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению. Если указывают, что эти предварительно составленные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от, *например*, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей

преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма и композиции по настоящему изобретению для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические среды-носители.

Композиции для ингаляции или инсuffляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные *выше*. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют состав соответствующим образом.

Составы для местного применения 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 и т. п. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с

другими компонентами, такими как, *например*, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т. п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения 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 вес. % соли по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в пробирки, *например*, 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество твердой формы, солевой формы или кристаллической формы или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Уровень pH составов обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8.

Терапевтическая дозировка твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения твердой формы, солевой формы или кристаллической формы, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% вес/объем соли для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазонах от около 1

мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне 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 расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранной соли, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

#### *Меченые соединения и способы анализа*

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению дополнительно могут быть пригодны при исследовании биологических процессов в нормальных и аномальных тканях. Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к меченым твердым формам и солевым формам по настоящему изобретению (радиоизотопно меченым, флуоресцентно меченым и *т. п.*), которые могут быть полезны не только в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения белка PD-1 или PD-L1 в образцах ткани, включая ткань человека, и для идентификации лигандов PD-L1 путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы связывания PD-1/PD-L1, которые содержат такие меченые соли.

Настоящее изобретение дополнительно включает меченные изотопами твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению. «Изотопно замещенная» твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма по настоящему изобретению представляет собой твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму по настоящему изобретению, где один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, *например*, атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (*т. е.* природного происхождения). Следует понимать, что «радиоизотопно меченая» твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма представляет собой твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму, в которую включен по меньшей мере один радиоактивный изотоп (*например*, радионуклид). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соли по настоящему изобретению включают, без ограничения  $^3\text{H}$  (также обозначаемый как T для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Радионуклид, включенный в немедленно радиоизотопно-меченые соли, будет зависеть от конкретного применения такой радиоизотопно-меченой твердой формы, формы соли или

кристаллической формы. Например, для *in vitro* мечения белка PD-L1 и конкурентных анализов твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма, которые содержат  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  или, будут, как правило, наиболее подходящими. Для вариантов применения радиовизуализации, как правило, наиболее пригодными будут  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  или  $^{77}\text{Br}$ .

В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{82}\text{Br}$ . Способы синтеза для включения радиоактивных изотопов в органические соединения и соли известны в данной области техники.

В частности, меченую твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму по настоящему изобретению можно использовать в скрининговом анализе для идентификации и/или оценки соединений. Например, недавно синтезированную или идентифицированную твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму (*m. e.* тестируемую твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму), которая является меченой, можно оценить на предмет ее способности связывать белок PD-L1, отслеживая изменение ее концентрации при контакте с белком PD-L1 путем отслеживания мечения. Например, тестируемая твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма (меченая) может быть оценена на предмет ее способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком PD-L1 (*m. e.* стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемой твердой формы, солевой формы или кристаллической формы конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком PD-L1 напрямую коррелирует с ее аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а тестируемая твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма не мечена. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемой твердой формой, солевой формой или кристаллической формой, и таким образом определить относительную связывающую способность выявленной твердой формы, солевой формы или кристаллической формы.

#### *Наборы*

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, *например*, для лечения или предотвращения заболеваний или расстройств, связанных с активностью PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80), таких как рак или инфекции, которые включают один или более контейнеров, в которых находится фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество твердой формы, солевой формы или

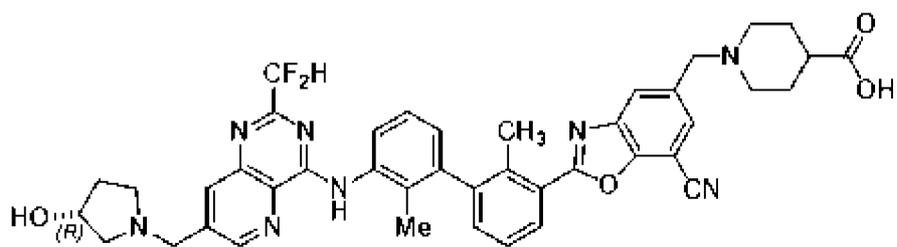
кристаллической формы соединения по формуле 1, или любой из его вариантов осуществления. Такие наборы могут дополнительно включать один или более различных обычных компонентов фармацевтического набора, такие как, *например*, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и *т. п.*, как будет очевидно специалистам в данной области техники. Инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

В данном документе могут использоваться следующие сокращения: водн. (водный); ушир. (уширенный); д (дублет); дд (дублет дублетов); DCM (дихлорметан); DMF (N, N-диметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); Et (этил); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); г (грамм(ы)); ч (час(ы)); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герц); IPAc (изопропилацетат); J (константа взаимодействия); ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); м (мультиплет); М (моль); МС (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(ы)); МИБК (метилизобутилкетон); мин. (минута(ы)); мл (миллилитр(ы)); ммоль (миллимоль(и)); МТВЕ (*трет*-бутилметилловый эфир); нМ (наномоль); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); Ph (фенил); к. т. (комнатная температура), с (синглет); т (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); тт (триплет триплетов); TFA (трифторуксусная кислота); THF (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(ы)); мкл (микролитр(ы)); мкМ (микромоль); вес. % (весовой процент).

Настоящее изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество не критических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов. Было обнаружено, что твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению примеров ингибируют активность взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

## **ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

1. Кристаллическая форма соединения по формуле 1 или его фармацевтически приемлемая соль:



1.

2. Кристаллическая форма варианта осуществления 1, где соединение по формуле 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободное основание соединения по формуле 1.

3. Кристаллическая форма варианта осуществления 2, где свободное основание соединения по формуле 1 представляет собой сесквигидрат.

4. Кристаллическая форма варианта осуществления 2 или 3, характеризующаяся формой I.

5. Кристаллическая форма варианта осуществления 4, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такой, как изображено на фигуре 1.

6. Кристаллическая форма варианта осуществления 4 или 5, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой, как изображено на фигуре 2.

7. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 4-6, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), по существу такой, как изображено на фигуре 2.

8. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 4-6, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранным из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов.

9. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 4-6, характеризующаяся по меньшей мере двумя XRPD пиками в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов.

10. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 4-6, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов.

11. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 4-6, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов.

12. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 4-6, характеризующаяся характеристическими пиками XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса) при 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градусов.

13. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 4-12, характеризующаяся двумя эндотермическими пиками с начальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 35°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 68°C и начальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 161°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 169°C на термограмме ДСК.

14. Кристаллическая форма варианта осуществления 2, характеризующаяся формой II.

15. Кристаллическая форма варианта осуществления 14, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, по существу такой, как изображено на фигуре 3.

16. Кристаллическая форма варианта осуществления 14 или 15, характеризующаяся термограммой ДСК, по существу такой, как изображено на фигуре 4.

17. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 14-16, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу такой, как изображено на фигуре 4.

18. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 14-17, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранным из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов.

19. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 14-17, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов.

20. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 14-17, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов.

21. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 14-17, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов.

22. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 14-17, характеризующаяся характеристическими пиками XRPD, в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса) при 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градусов.

23. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 14-22, характеризующаяся тремя эндотермическим пиками с максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 76 °C, начальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 165°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 173 °C, начальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 206°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 224°C на термограмме ДСК.

24. Кристаллическая форма варианта осуществления 1, где соединение по формуле 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль метансульфоновой кислоты.

25. Кристаллическая форма варианта осуществления 24, характеризующаяся формой III.

26. Кристаллическая форма варианта осуществления 24 или 25, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, по существу такой, как изображено на фигуре 5.

27. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 24-26, характеризующаяся термограммой ДСК, по существу такой, как изображено на фигуре 6.

28. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 24-27, характеризующаяся термограммой ТГА, по существу такой, как изображено на фигуре 6.

29. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 24-28, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранным из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов.

30. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 24-28, характеризующаяся по меньшей мере двумя XRPD пиками в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов.

31. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 24-28, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов.

32. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 24-28, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками XRPD в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов.

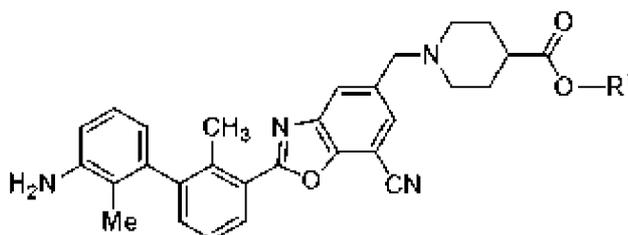
33. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 24-28, характеризующаяся характеристическими пиками XRPD, в единицах 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса)

при 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градусов.

34. Кристаллическая форма по любому из вариантов осуществления 24-33, характеризующаяся двумя эндотермическим пиками с начальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 30°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 67 °C, начальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 179°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 202°C на термограмме ДСК.

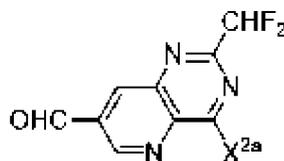
35. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

введение в реакцию соединения по формуле А-3:



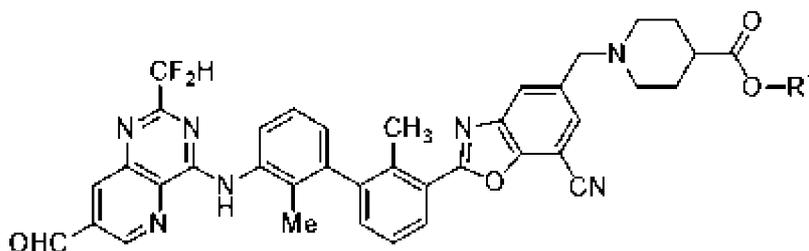
А-3,

или его соли с соединением по формуле А-4:



А-4,

или его соли с образованием соединения по формуле А-5:



А-5,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, и  $X^{2a}$  представляет собой галоген.

36. Способ по варианту осуществления 35, при котором введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле А-4 или его солью проводят в присутствии галогенида щелочного металла и основания.

37. Способ по варианту осуществления 36, при котором галогенид щелочного металла представляет собой бромид щелочного металла.

38. Способ по варианту осуществления 36 или 37, при котором галогенид щелочного металла представляет собой LiBr.

39. Способ по любому из вариантов осуществления 36-38, при котором основание представляет собой третичный амин.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 36-39, при котором основание выбрано из N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 36-40, при котором основание представляет собой N, N-диизопропиламин.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 35-41, при котором используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле A-4 или его соли по отношению к соединению по формуле A-3 или его соли.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 35-41, при котором используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле A-4 или его соли по отношению к соединению по формуле A-3 или его соли.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 36-43, при котором используют от около 3 до около 5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле A-3 или его соли.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 36-43, при котором используют около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле A-3 или его соли.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 36-43, при котором используют от около 0,1 до около 1 молярного эквивалента галогенида щелочного металла по отношению к соединению по формуле A-3 или его соли.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 36-43, при котором используют от около 0,4 до около 0,6 молярного эквивалента галогенида щелочного металла по отношению к соединению по формуле A-3 или его соли.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 36-43, при котором используют около 0,5 молярного эквивалента галогенида щелочного металла по отношению к соединению по формуле A-3 или его соли.

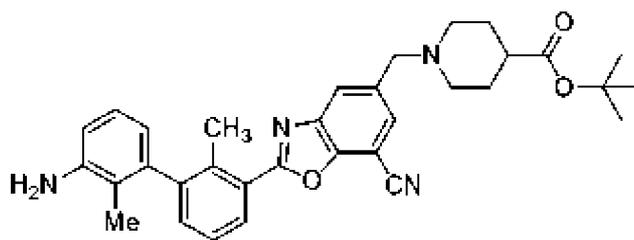
49. Способ по любому из вариантов осуществления 36-48, при котором реакцию соединения по формуле A-3 или его соли с соединением по формуле A-4 или его солью проводят при температуре от около 40°C до около 50°C.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 35-49, при котором реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле А-4 или его солью проводят в растворяющем компоненте.

51. Способ по варианту осуществления 50, при котором растворяющий компонент содержит ди-С<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 50 или 51, при котором растворяющий компонент содержит тетрагидрофуран.

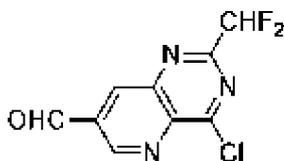
53. Способ по любому из вариантов осуществления 35-52, при котором соединение по формуле А-3 или его соль представляет собой соединение по формуле А-3а:



А-3а,

или его соль.

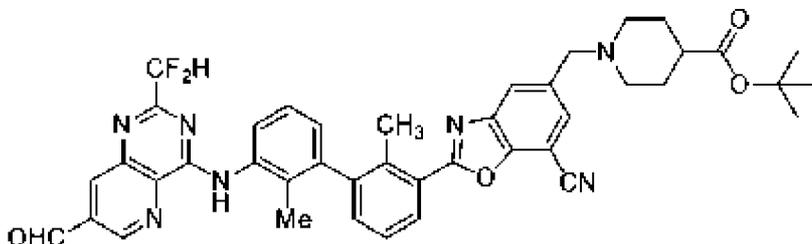
54. Способ по любому из вариантов осуществления 35-53, при котором соединение по формуле А-4 или его соль представляет собой соединение по формуле А-4а:



А-4а,

или его соль.

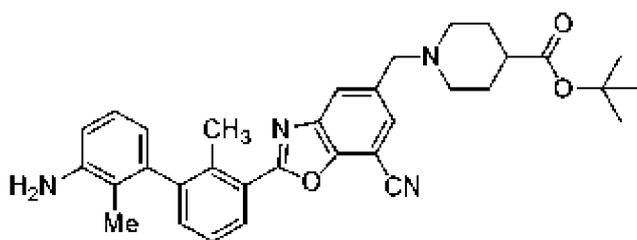
55. Способ по любому из вариантов осуществления 35-54, при котором соединение по формуле А-5 или его соль представляет собой соединение по формуле А-5а:



А-5а,

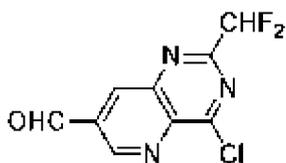
или его соль.

56. Способ по варианту осуществления 35, при этом способ предусматривает: введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



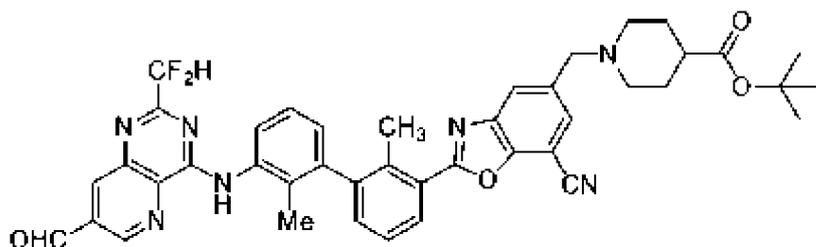
A-3a,

или его соли с соединением по формуле A-4a:



A-4a,

или его солью в присутствии галогенида щелочного металла и основания с образованием соединения по формуле A-5a:

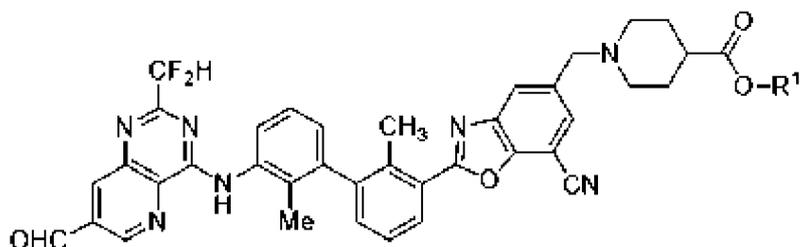


A-5a,

или его соли.

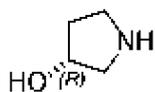
57. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

введение в реакцию соединения по формуле A-5:



A-5,

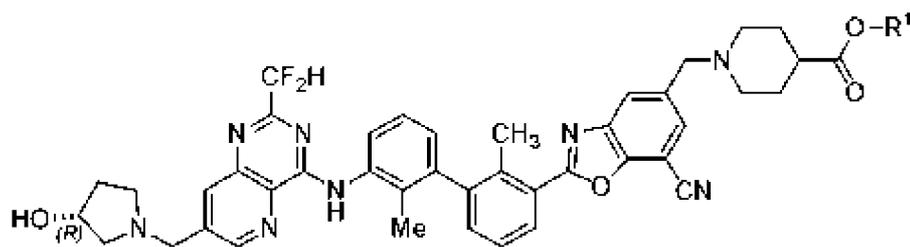
или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

или его соли в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле

A-7:

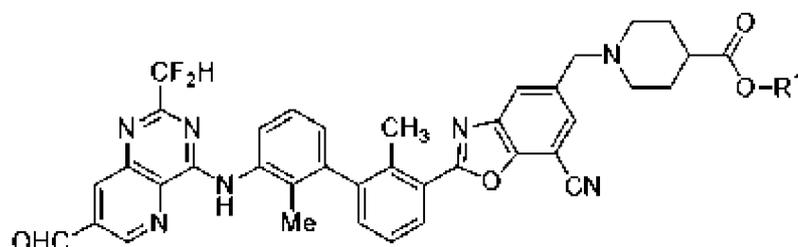


A-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

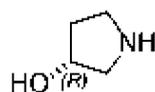
58. Способ по любому из вариантов осуществления 35-56, при этом способ дополнительно предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле A-5:



A-5,

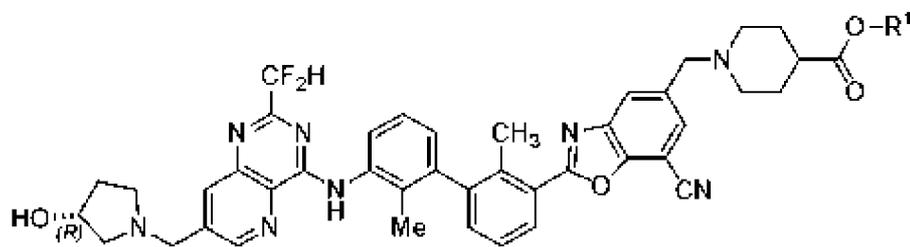
или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

или его соли в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле

A-7:



A-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

59. Способ по варианту осуществления 57 или 58, при котором восстановитель представляет собой борогидридный восстановитель.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 57-59, при котором восстановитель выбран из  $NaBH_4$ ,  $NaBH_3CN$  и  $NaBH(OAc)_3$ .

61. Способ по любому из вариантов осуществления 57-59, при котором восстановитель представляет собой  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

62. Способ по любому из вариантов осуществления 57-61, при котором введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят в присутствии катализатора.

63. Способ по варианту осуществления 62, при котором катализатор представляет собой триметилборат.

64. Способ по любому из вариантов осуществления 57-63, при котором используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов соединения по формуле А-6 или его соли по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 57-63, при котором используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле А-6 или его соли по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

66. Способ по любому из вариантов осуществления 57-63, при котором используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов соединения по формуле А-6 или его соли по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 57-63, при котором используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов соединения по формуле А-6 или его соли по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

68. Способ по любому из вариантов осуществления 57-63, при котором используют около 2 молярных эквивалентов соединения по формуле А-6 или его соли по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

69. Способ по любому из вариантов осуществления 62-68, при котором используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

70. Способ по любому из вариантов осуществления 62-68, при котором используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов катализатора по отношению к А-5 или его соли.

71. Способ по любому из вариантов осуществления 62-68, при котором используют около 2 молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.

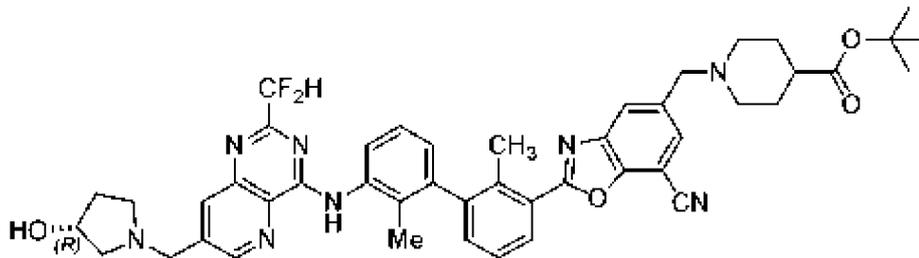
72. Способ по любому из вариантов осуществления 57-71, при котором используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов восстановителя по отношению к соединению по формуле А-5 или его соли.



A-5a,

или его соль.

83. Способ по любому из вариантов осуществления 57-82, при котором соединение по формуле A-7 или его соль представляет собой соединение по формуле A-7a:

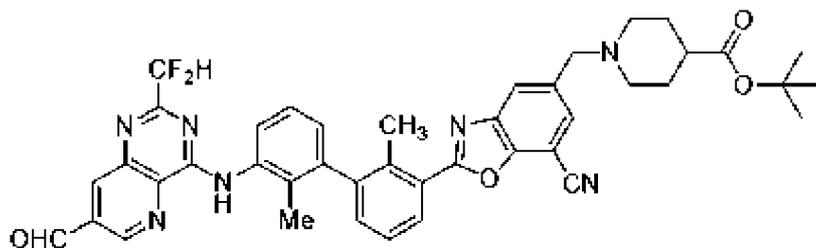


A-7a,

или его соль.

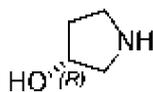
84. Способ по варианту осуществления 57 или 58, при этом способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле A-5a:



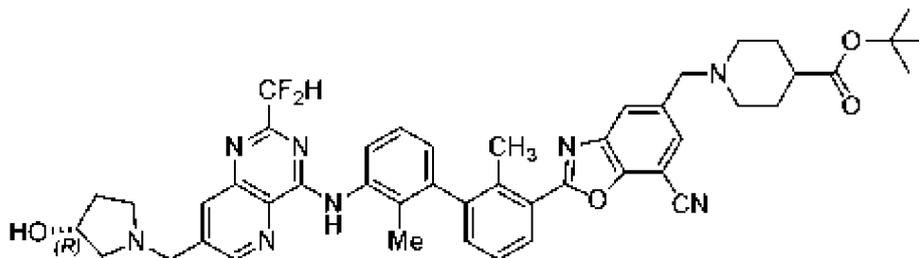
A-5a,

или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

или его соль в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле A-7a:



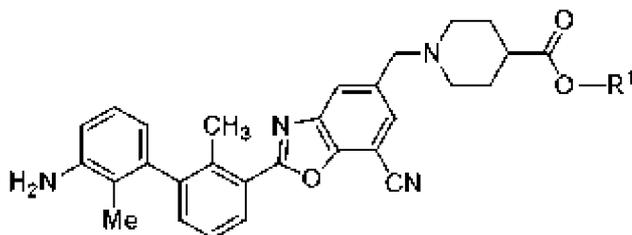
A-7a,

или его соли.

85. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(диформетил)-7-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-

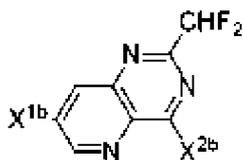
бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

введение в реакцию соединения по формуле А-3:



А-3,

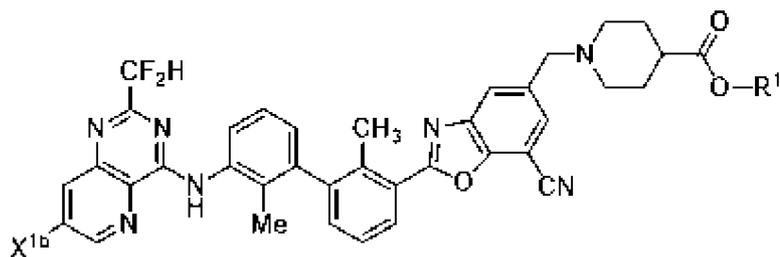
или его соли с соединением по формуле В-1:



В-1,

или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-

2:



В-2,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и  $X^{1b}$  и  $X^{2b}$  независимо представляют собой галоген.

86. Способ по варианту осуществления 85, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью, представляет собой карбонат щелочного металла.

87. Способ по варианту осуществления 85 или 86, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью, представляет собой карбонат щелочного металла.

88. Способ по любому из вариантов осуществления 85-87, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с

соединением по формуле В-1 или его солью, выбрано из карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия.

89. Способ по любому из вариантов осуществления 85-88, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью, представляет собой карбонат калия.

90. Способ по любому из вариантов осуществления 85-89, при котором используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле В-1 или его соли по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 85-89, при котором используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле В-1 или его соли по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 85-91, при котором используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 85-91, при котором используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

94. Способ по любому из вариантов осуществления 85-91, при котором используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

95. Способ по любому из вариантов осуществления 85-91, при котором используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

96. Способ по любому из вариантов осуществления 85-91, при котором используют около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле А-3 или его соли.

97. Способ по любому из вариантов осуществления 85-96, при котором введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят при температуре от около 70°C до около 90°C.

98. Способ по любому из вариантов осуществления 85-96, при котором введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят при температуре около 80°C.

99. Способ по любому из вариантов осуществления 85-99, при котором реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят в растворяющем компоненте.

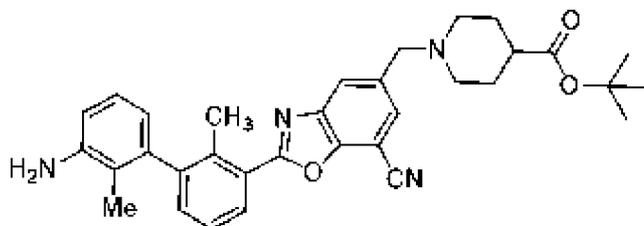
100. Способ по варианту осуществления 99, при котором введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем органический эфир.

101. Способ по варианту осуществления 99 или 100, при котором введение в реакцию соединения по формуле А-3 или его соли с соединением по формуле В-1 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем диглим.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 85-101, при котором  $X^{1b}$  представляет собой бром.

103. Способ по любому из вариантов осуществления 85-102, при котором  $X^{2b}$  представляет собой хлор.

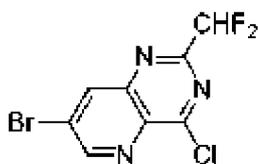
104. Способ по любому из вариантов осуществления 85-103, при котором соединение по формуле А-3 или его соль представляет собой соединение по формуле А-3а:



А-3а,

или его соль.

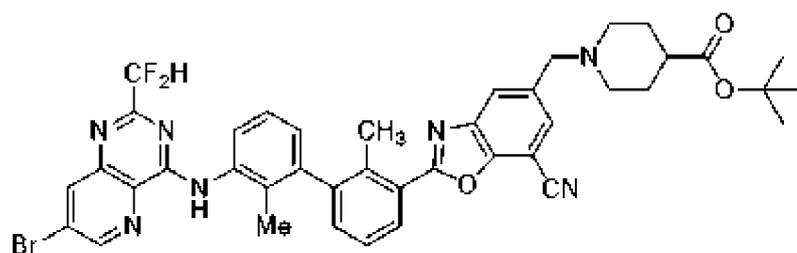
105. Способ по любому из вариантов осуществления 85-104, при котором соединение по формуле В-1 или его соль представляет собой соединение по формуле В-1а:



В-1а,

или его соль.

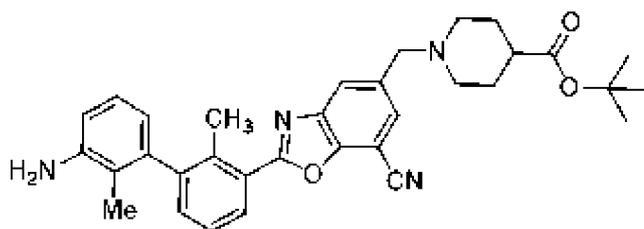
106. Способ по любому из вариантов осуществления 85-105, при котором соединение по формуле В-2 или его соль представляет собой соединение по формуле В-2а:



B-2a,

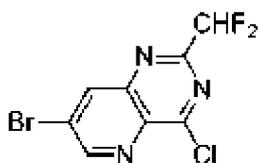
или его соль.

107. Способ по варианту осуществления 85, при этом способ предусматривает: введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



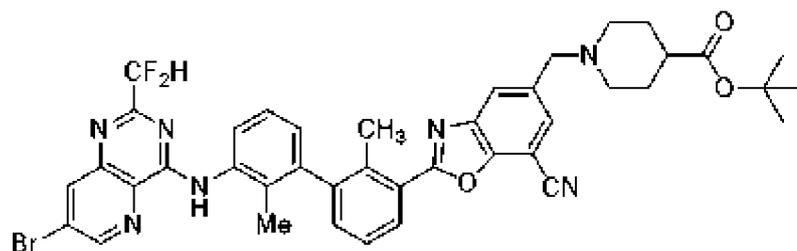
A-3a,

или его соли с соединением по формуле В-1а:



B-1a,

или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-2а:

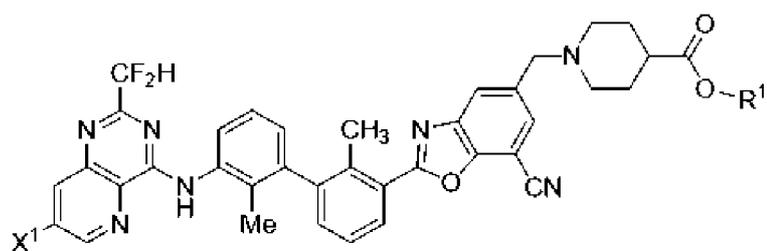


B-2a,

или его соли.

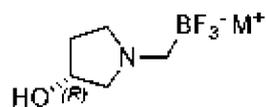
108. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-пиперидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

введение в реакцию соединения по формуле В-2:



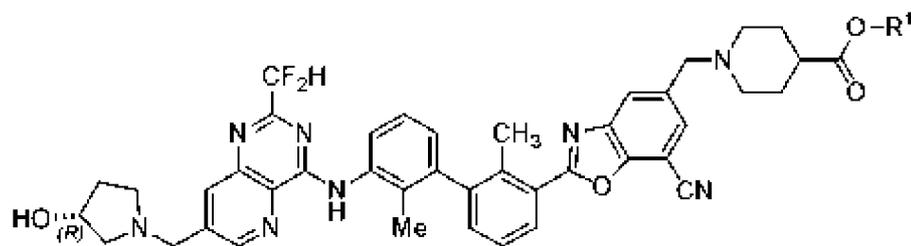
B-2,

или его соли с солью по формуле B-3:



B-3,

где  $M^+$  представляет собой  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  или  $Cs^+$ , в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7:

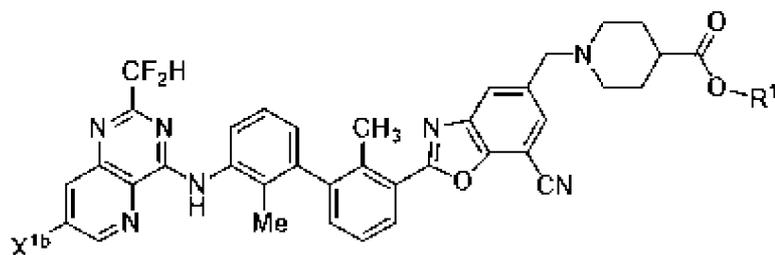


A-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^1$  представляет собой галоген.

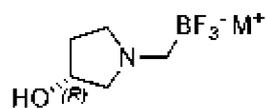
109. Способ по любому из вариантов осуществления 85-107, при этом способ дополнительно предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле B-2:



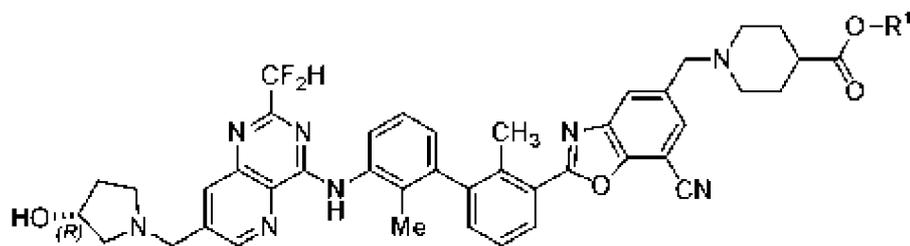
B-2,

или его соли с солью по формуле B-3:



B-3,

где  $M^+$  представляет собой  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  или  $Cs^+$ , в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7:



A-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

110. Способ по варианту осуществления 108 или 109, при котором  $X^{1b}$  представляет собой бром.

111. Способ по любому из вариантов осуществления 108-110, при котором катализатор Сузуки представляет собой палладиевый катализатор.

112. Способ по любому из вариантов осуществления 108-111, при котором катализатор Сузуки выбран из CataCXium® Pd G4 ((2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладия ди(1-адамантил)-н-бутилфосфинового комплекса),  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(dppf)_2Cl_2$ , дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и  $PdCl_2(dtbpf)$  (Pd-118).

113. Способ по любому из вариантов осуществления 108-112, при котором катализатор Сузуки представляет собой CataCXium® Pd G4 ((2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладия ди(1-адамантил)-н-бутилфосфиновый комплекс).

114. Способ по любому из вариантов осуществления 108-113, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, представляет собой основание щелочного металла.

115. Способ по любому из вариантов осуществления 108-113, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, представляет собой карбонат щелочного металла.

116. Способ по любому из вариантов осуществления 108-113, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, выбрано из карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия.

117. Способ по любому из вариантов осуществления 108-113, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, представляет собой карбонат цезия.

118. Способ по любому из вариантов осуществления 108-117, при котором используют от около 1 до около 4 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

119. Способ по любому из вариантов осуществления 108-117, при котором используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

120. Способ по любому из вариантов осуществления 108-117, при котором используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

121. Способ по любому из вариантов осуществления 108-117, при котором используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

122. Способ по любому из вариантов осуществления 108-117, при котором используют около 2 молярных эквивалентов соли по формуле В-3 по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

123. Способ по любому из вариантов осуществления 108-122, при котором используют от около 3 до около 9 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

124. Способ по любому из вариантов осуществления 108-122, при котором используют от около 5 до около 7 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

125. Способ по любому из вариантов осуществления 108-122, при котором используют около 6 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

126. Способ по любому из вариантов осуществления 108-125, при котором используют от около 0,01 до около 0,5 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

127. Способ по любому из вариантов осуществления 108-125, при котором используют от около 0,01 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

128. Способ по любому из вариантов осуществления 108-125, при котором используют от около 0,03 до около 0,05 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

129. Способ по любому из вариантов осуществления 108-125, при котором используют около 0,04 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле В-2 или его соли.

130. Способ по любому из вариантов осуществления 108-129, при котором введение в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят при температуре от около 80°C до около 120°C.

131. Способ по любому из вариантов осуществления 108-129, при котором введение в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят при температуре около 100°C.

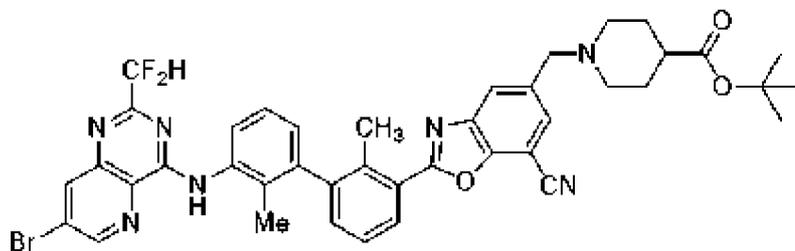
132. Способ по любому из вариантов осуществления 108-131, при котором введение в реакцию соединения В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят в растворяющем компоненте.

133. Способ по варианту осуществления 132, при котором введение в реакцию соединения В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят в растворяющем компоненте, содержащем не протонный органический растворитель.

134. Способ по варианту осуществления 132 или 133, при котором введение в реакцию соединения В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

135. Способ по любому из вариантов осуществления 132-134, при котором введение в реакцию соединения В-2 или его соли с солью по формуле В-3 проводят в растворяющем компоненте, содержащем диоксан.

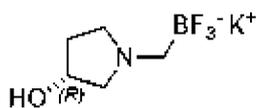
136. Способ по любому из вариантов осуществления 108-135, при котором соединение по формуле В-2 или его соль представляет собой соединение по формуле В-2а:



В-2а,

или его соль.

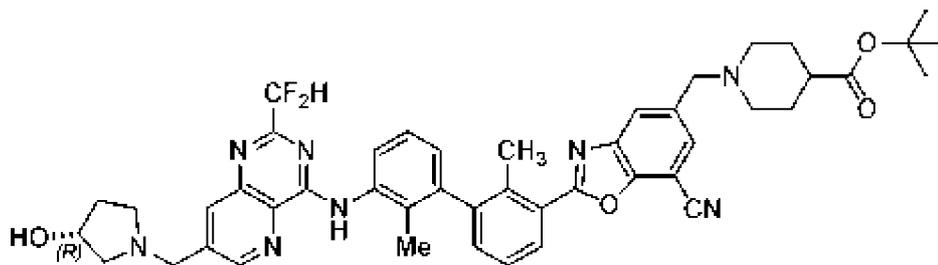
137. Способ по любому из вариантов осуществления 108-136, при котором соль по формуле В-3 или его соль представляет собой соль по формуле В-3а:



B-3a,

или его соль.

138. Способ по любому из вариантов осуществления 108-137, при котором соединение по формуле A-7 или его соль представляет собой соединение по формуле A-7a:

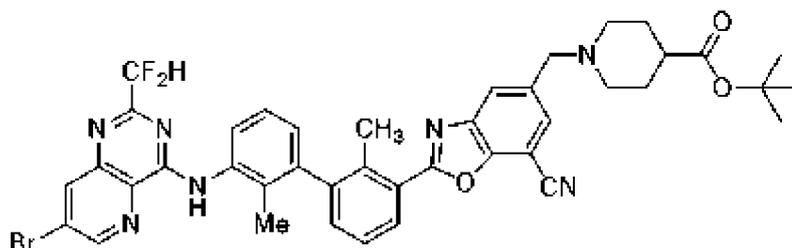


A-7a,

или его соль.

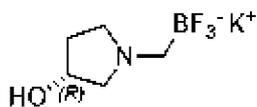
139. Способ по варианту осуществления 108 или 109, при этом способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле B-2a:



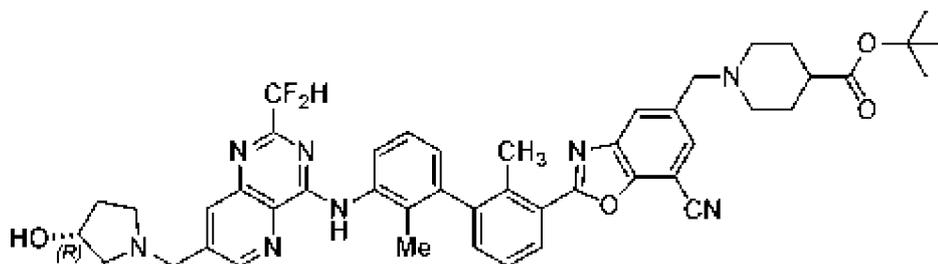
B-2a,

или его соли с солью по формуле B-3a:



B-3a,

в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a:

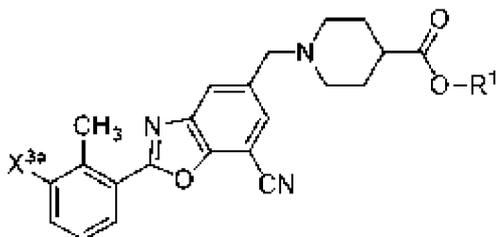


A-7a,

или его соли.

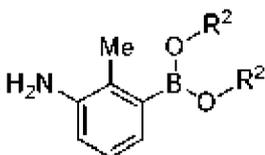
140. Способ по любому из вариантов осуществления 35-55, 58-83, 85-106 и 108-139, при котором соединение по формуле A-3 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле A-1:



A-1,

или его соли с соединением по формуле A-2:



A-2,

или его солью в присутствии катализатора Сузуки и основания, где

X<sup>3a</sup> представляет собой галоген;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub> алкила; или

каждый R<sup>2</sup> вместе образует C<sub>2-3</sub> алкиленовый линкер, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными C<sub>1-4</sub> алкильными группами.

141. Способ по варианту осуществления 140, при котором катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле A-1 или его соли с соединением по формуле A2 или его солью, представляет собой палладиевый катализатор.

142. Способ по варианту осуществления 140 или 141, при котором катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле A-1 или его соли с соединением по формуле A2 или его солью, выбран из CataCXium® Pd G4 ((2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладия ди(1-адамантил)-н-бутилфосфинового комплекса), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118).

143. Способ по любому из вариантов осуществления 140-142, при котором катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле A-

1 или его соли с соединением по формуле A2 или его солью, представляет собой  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  (Pd-118).

144. Способ по любому из вариантов осуществления 140-143, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле A-1 или его соли с соединением по формуле A2 или его солью, представляет собой карбонат щелочного металла.

145. Способ по любому из вариантов осуществления 140-144, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле A-1 или его соли с соединением по формуле A2 или его солью, представляет собой фосфат щелочного металла.

146. Способ по любому из вариантов осуществления 140-145, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле A-1 или его соли с соединением по формуле A2 или его солью, представляет собой двухосновный фосфат калия.

147. Способ по любому из вариантов осуществления 140-146, при котором используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов соединения по формуле A-2 или его соли по отношению к соединению по формуле A-1 или его соли.

148. Способ по любому из вариантов осуществления 140-146, при котором используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле A-2 или его соли по отношению к соединению по формуле A-1 или его соли.

149. Способ по любому из вариантов осуществления 140-146, при котором используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле A-2 или его соли по отношению к соединению по формуле A-1 или его соли.

150. Способ по любому из вариантов осуществления 140-149, при котором используют от около 1 до около 9 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле A-1 или его соли.

151. Способ по любому из вариантов осуществления 140-149, при котором используют от около 3 до около 5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле A-1 или его соли.

152. Способ по любому из вариантов осуществления 140-149, при котором используют около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле A-1 или его соли.

153. Способ по любому из вариантов осуществления 140-152, при котором используют от около 0,001 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле A-1 или его соли.

154. Способ по любому из вариантов осуществления 140-152, при котором используют около 0,008 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле А-1 или его соли.

155. Способ по любому из вариантов осуществления 140-154, при котором введение в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят при температуре от около 70°C до около 100°C.

156. Способ по любому из вариантов осуществления 140-154, при котором введение в реакцию соединения по формуле А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят при температуре около 80°C.

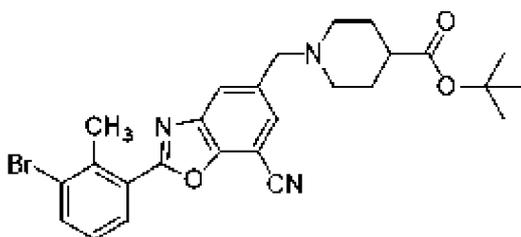
157. Способ по любому из вариантов осуществления 140-156, при котором введение в реакцию соединения А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят в растворяющем компоненте.

158. Способ по варианту осуществления 157, при котором введение в реакцию соединения А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный протонный растворитель.

159. Способ по варианту осуществления 157 или 158, при котором введение в реакцию соединения А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем C<sub>1-6</sub> алканол и воду.

160. Способ по любому из вариантов осуществления 157-159, при котором введение в реакцию соединения А-1 или его соли с соединением по формуле А-2 или его солью проводят в растворяющем компоненте, содержащем воду и трет-бутанол.

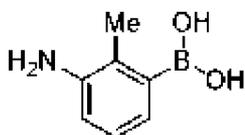
161. Способ по любому из вариантов осуществления 140-160, при котором соединение А-1 или его соль представляет собой соединение по формуле А-1а:



А-1а,

или его соль.

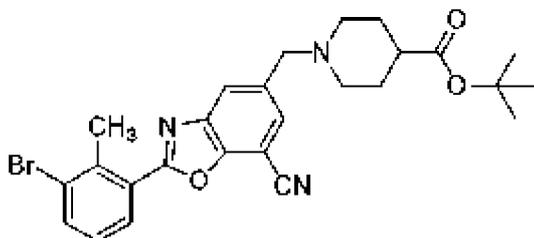
162. Способ по любому из вариантов осуществления 140-161, при котором соединение А-2 или его соль представляет собой соединение по формуле А-2а:



A-2a,

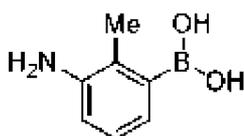
или его соль.

163. Способ по варианту осуществления 140, при этом способ предусматривает: введение в реакцию соединения по формуле A-1a:



A-1a,

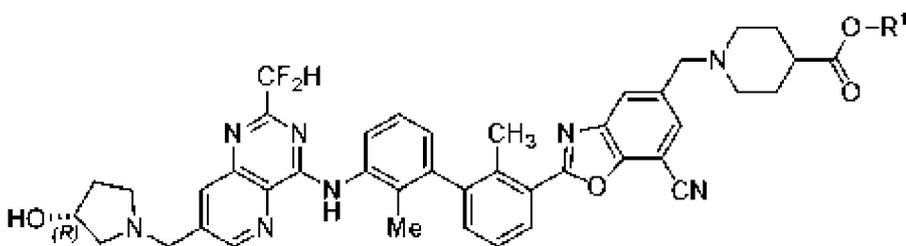
или его соли с соединением по формуле A-2a:



A-2a,

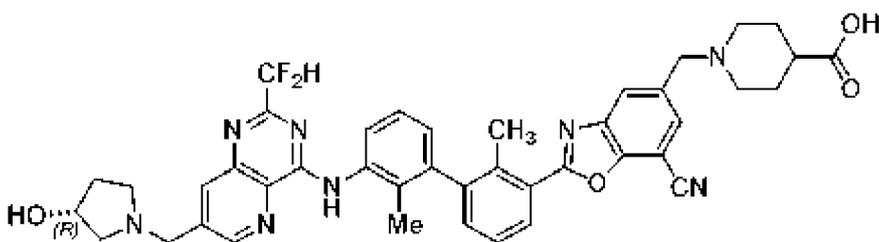
или его соль в присутствии катализатора Сузуки и основания.

164. Способ по любому из вариантов осуществления 57-83 и 108-163, при котором соединение по формуле 1 или его соль получают способом, предусматривающим: превращение соединения по формуле A-7:



A-7,

или его соли в соединении по формуле 1:



1,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

165. Способ по варианту осуществления 164, при котором превращение соединения по формуле A-7 или его соли в соединение по формуле 1 или его соль предусматривает обработку соединения по формуле A-7 или его соли кислотой Льюиса.

166. Способ по варианту осуществления 165, при котором кислота Льюиса, присутствующая при превращении соединения по формуле А-7 или его соли, представляет собой йодтриметилсилан.

167. Способ по варианту осуществления 165 или 166, при котором используют от около 1 до около 5 молярных эквивалентов кислоты Льюиса по отношению к соединению по формуле А-7 или его соли.

168. Способ по варианту осуществления 165 или 166, при котором используют от около 2 до около 4 молярных эквивалентов кислоты Льюиса по отношению к соединению по формуле А-7 или его соли.

169. Способ по варианту осуществления 165 или 166, при котором используют около 3 молярных эквивалентов кислоты Льюиса по отношению к соединению по формуле А-7 или его соли.

170. Способ по любому из вариантов осуществления 164-169, при котором превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят при температуре около комнатной температуры.

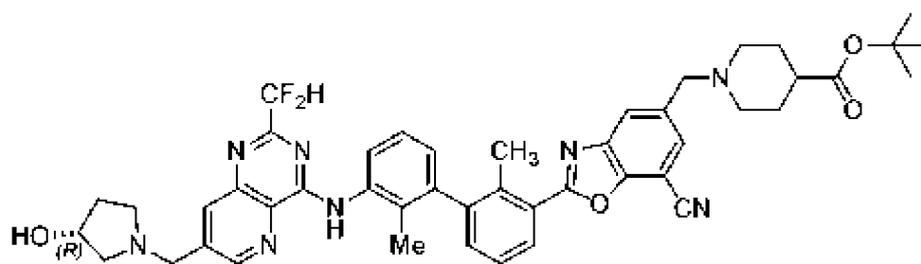
171. Способ по любому из вариантов осуществления 164-170, при котором превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте.

172. Способ по варианту осуществления 171, при котором превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный апротонный растворитель.

173. Способ по любому из вариантов осуществления 171 или 172, при котором превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем органогалогенид.

174. Способ по любому из вариантов осуществления 171-173, при котором превращение соединения по формуле А-7 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем дихлорметан.

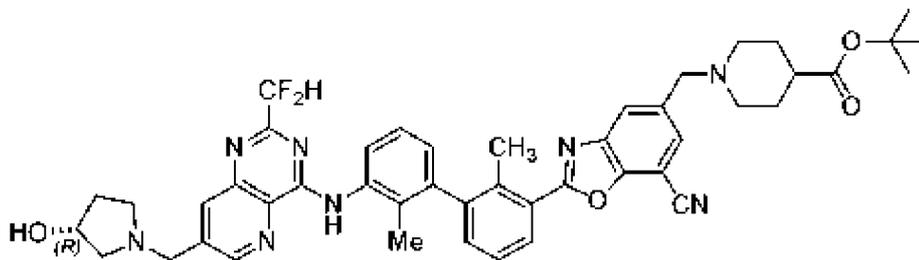
175. Способ по любому из вариантов осуществления 164-174, при котором соединение А-7 или его соль представляет собой соединение по формуле А-7а:



А-7а,

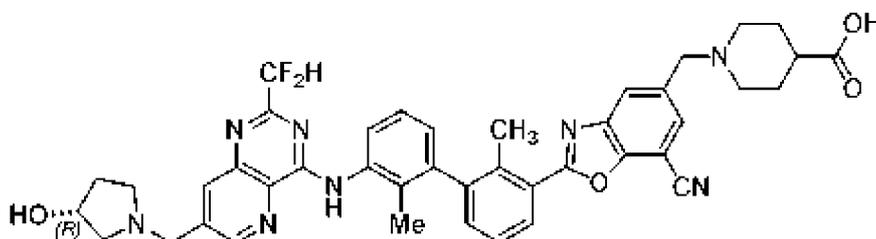
или его соль.

176. Способ по любому из вариантов осуществления 164-175, при котором соединение по формуле 1 или его соль получают способом, предусматривающим: введение в реакцию соединения по формуле А-7а:



А-7а,

или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:

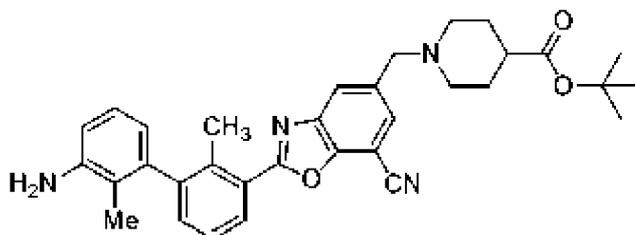


1,

или его соли.

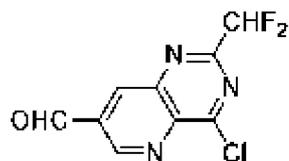
177. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

а) введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



А-3а,

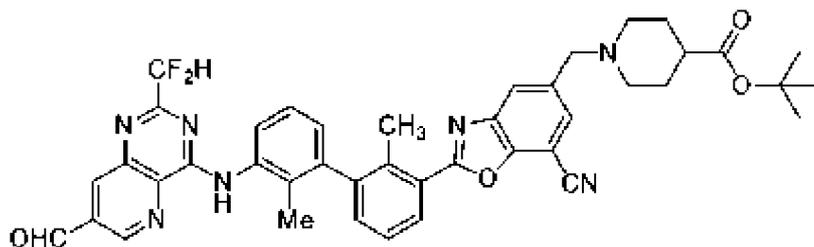
или его соли с соединением по формуле А-4а:



А-4а,

или его соль в присутствии галогенида щелочного металла и основания с

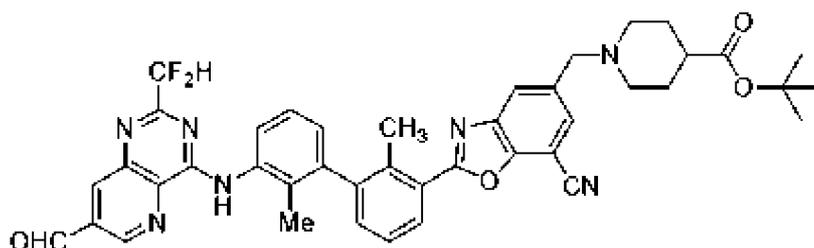
образованием соединения по формуле А-5а:



А-5а,

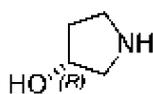
или его соли;

б) введение в реакцию соединения по формуле А-5а:



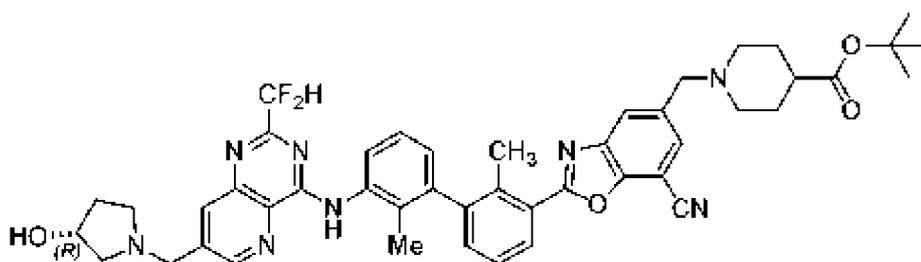
А-5а,

или его соли с соединением по формуле А-6:



А-6,

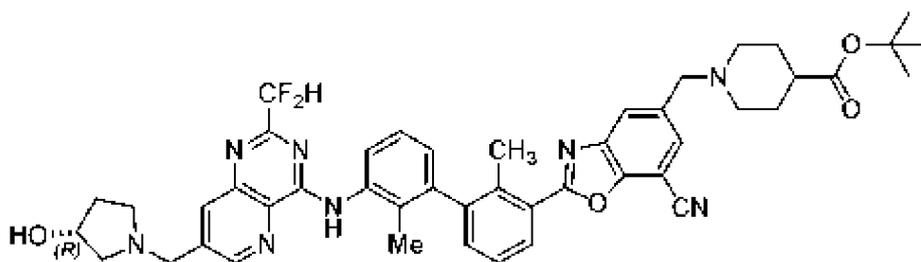
или его солью в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле А-7а:



А-7а,

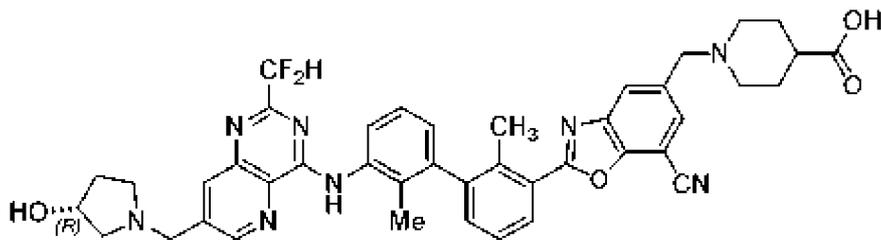
или его соли; и

с) введение в реакцию соединения по формуле А-7а:



А-7а,

или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:

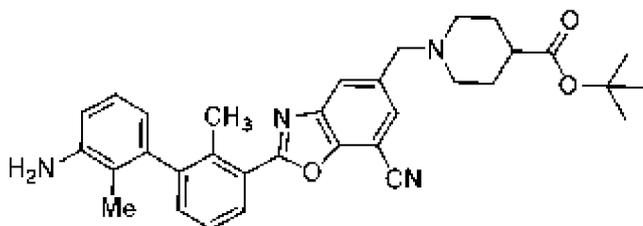


1,

или его соли.

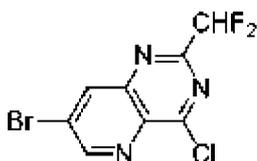
178. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

а) введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



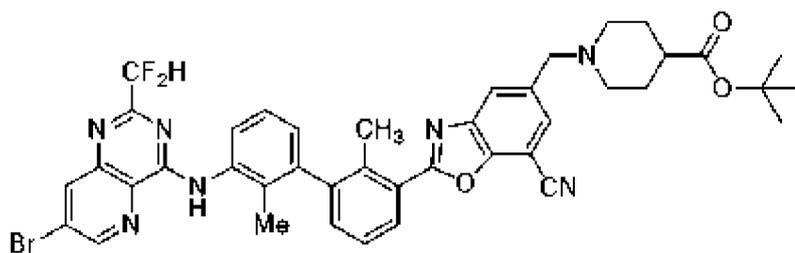
А-3а,

или его соли с соединением по формуле В-1а:



В-1а,

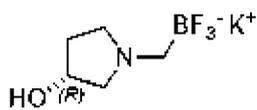
или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-2а:



В-2а,

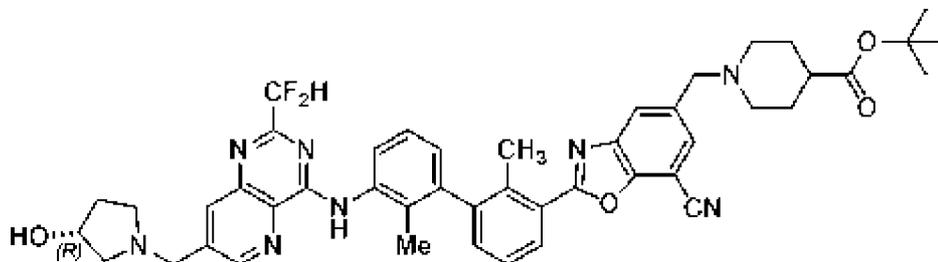
или его соли;

б) введение в реакцию соединения по формуле В-2а или его соли с солью по формуле В-3а:



B-3a,

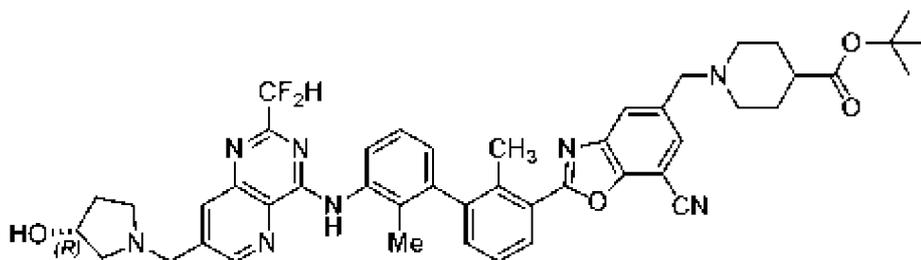
в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a:



A-7a,

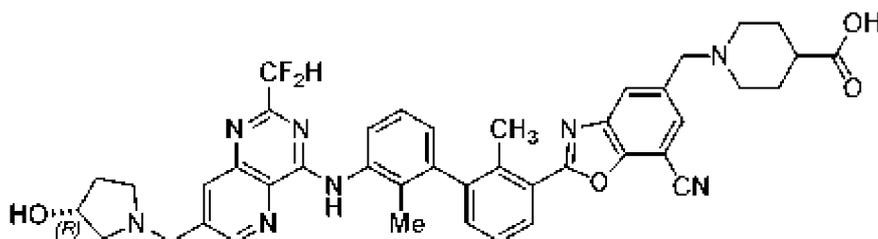
или его соли; и

с) введение в реакцию соединения по формуле A-7a:



A-7a,

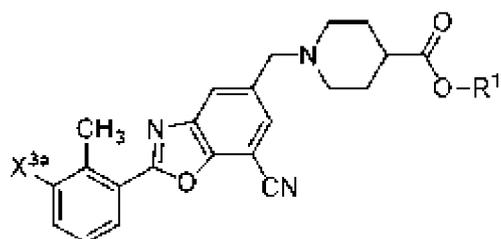
или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:



1,

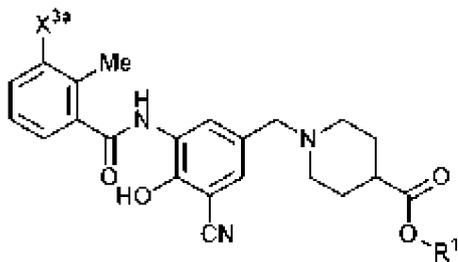
или его соли.

179. Способ получения соединения по формуле A-1:



A-1,

или его соли, предусматривающему: превращение соединения по формуле 6:



6,

или его соли при условиях окисления с образованием соединения по формуле А-1 или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

180. Способ по варианту осуществления 179, при котором  $X^{3a}$  представляет собой бром.

181. Способ по варианту осуществления 179 или 180, при котором условия окисления превращения соединения по формуле 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль включают обработку инициатором свободнорадикальной полимеризации и  $P(R^3)_3$ , где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{5-6}$  циклогексил или  $C_{6-9}$  арил.

182. Способ по варианту осуществления 181, при котором  $P(R^3)_3$  представляет собой трифенилфосфин.

183. Способ по варианту осуществления 181 или 182, при котором инициатор свободнорадикальной полимеризации представляет собой диазосоединение или пероксидное соединение.

184. Способ по варианту осуществления 181 или 182, при котором инициатор свободнорадикальной полимеризации представляет собой диазосоединение.

185. Способ по любому из вариантов осуществления 181-184, при котором инициатор свободнорадикальной полимеризации характеризуется формулой  $R^4-OC(=O)-N=N-C(O)-OR^{4'}$ , где  $R^4$  и  $R^{4'}$  независимо выбраны из  $C_{1-6}$  алкила и бензила.

186. Способ по любому из вариантов осуществления 181-185, при котором инициатор свободнорадикальной полимеризации представляет собой диизопропилазодикарбоксилат.

187. Способ по любому из вариантов осуществления 181-186, при котором используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов  $P(R^3)_3$  по отношению к соединению по формуле 6 или его соли.

188. Способ по любому из вариантов осуществления 181-186, при котором используют около 1,7 молярного эквивалента  $P(R^2)_3$  по отношению к соединению по формуле 6 или его соли.

189. Способ по любому из вариантов осуществления 181-188, при котором используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов инициатора

свободнорадикальной полимеризации по отношению к соединению по формуле 6 или его соли.

190. Способ по любому из вариантов осуществления 181-188, при котором используют около 1,7 молярного эквивалента инициатора свободнорадикальной полимеризации по отношению к соединению по формуле 6 или его соли.

191. Способ по любому из вариантов осуществления 179-190, при котором превращение соединения по формуле 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят при температуре от около 50°C до около 80°C.

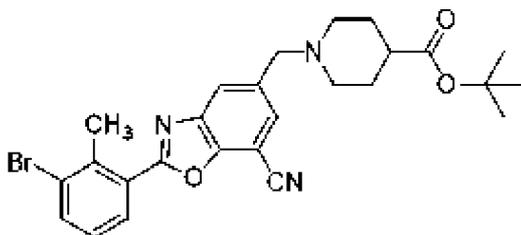
192. Способ по любому из вариантов осуществления 179-190, при котором превращение соединения по формуле 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят при температуре около 65°C.

193. Способ по любому из вариантов осуществления 179-192, при котором превращение соединения 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят в растворяющем компоненте.

194. Способ по варианту осуществления 193, при котором превращение соединения 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

195. Способ по варианту осуществления 193 или 194, при котором превращение соединения 6 или его соли в соединение по формуле А-1 или его соль проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран.

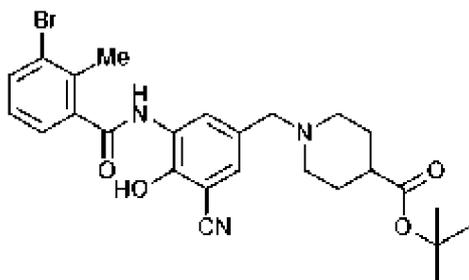
196. Способ по любому из вариантов осуществления 179-195, при котором соединение А-1 или его соль представляет собой соединение по формуле А-1а:



А-1а,

или его соль.

197. Способ по любому из вариантов осуществления 179-196, при котором соединение по формуле 6 или его соль представляет собой соединение по формуле ба:

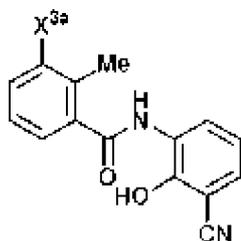


ба,

или его соль.

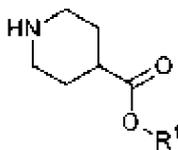
198. Способ по любому из вариантов осуществления 179-196, при котором соединение по формуле 6 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 5:



5,

или его соли с соединением по формуле 9:



9,

или его солью, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и параформальдегид; и  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

199. Способ по варианту осуществления 198, при котором  $X^{3a}$  представляет собой бром.

200. Способ по варианту осуществления 198 или 199, при котором используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента параформальдегида по отношению к соединению по формуле 5 или его соли.

201. Способ по варианту осуществления 198 или 199, при котором используют около 1 молярного эквивалента параформальдегида по отношению к соединению по формуле 5 или его соли.

202. Способ по любому из вариантов осуществления 198-201, при котором используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента соединения по формуле 9 или его соли по отношению к соединению по формуле 5 или его соли.

203. Способ по любому из вариантов осуществления 198-201, при котором используют около 1 молярного эквивалента соединения по формуле 9 или его соли по отношению к соединению по формуле 5 или его соли.

204. Способ по любому из вариантов осуществления 198-203, при котором введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят при температуре от около 60°C до около 80°C.

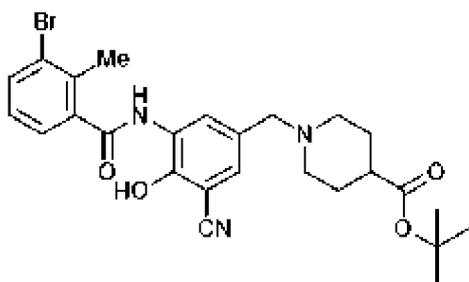
205. Способ по любому из вариантов осуществления 198-203, при котором введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят при температуре около 70°C.

206. Способ по любому из вариантов осуществления 198-205, при котором введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят в растворяющем компоненте.

207. Способ по варианту осуществления 206, при котором введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный апротонный растворитель.

208. Способ по варианту осуществления 206, при котором введение в реакцию соединения по формуле 5 или его соли с соединением по формуле 9 или его солью и параформальдегидом проводят в растворяющем компоненте, содержащем ацетонитрил.

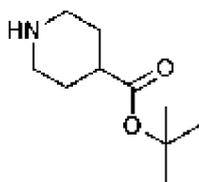
209. Способ по любому из вариантов осуществления 198-208, при котором соединение по формуле 6 или его соль представляет собой соединение по формуле 6а:



6а,

или его соль.

210. Способ по любому из вариантов осуществления 198-209, при котором соединение по формуле 9 или его соль представляет собой соединение по формуле 9а:

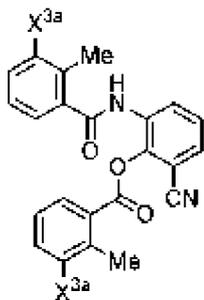


9а,

или его соль.

211. Способ по любому из вариантов осуществления 198-210, при котором соединение по формуле 5 или его соль получают способом, предусматривающим:

гидролизование соединения по формуле 4:



4,

в соединение по формуле 5 или его соль, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

212. Способ по варианту осуществления 211, при котором  $X^{3a}$  представляет собой бром.

213. Способ по варианту осуществления 211 или 212, при котором гидролизование соединения по формуле 4 проводят в присутствии основания.

214. Способ по варианту осуществления 213, при котором основание, присутствующее при гидролизировании соединения по формуле 4, представляет собой основание щелочного металла.

215. Способ по варианту осуществления 213 или 214, при котором основание, присутствующее при гидролизировании соединения по формуле 4, представляет собой гидроксид щелочного металла.

216. Способ по любому из вариантов осуществления 213-215, при котором основание, присутствующее при гидролизе соединения по формуле 4, выбрано из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида рубидия, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида рубидия и гидроксида цезия.

217. Способ по любому из вариантов осуществления 213-216, при котором основание, присутствующее при гидролизе соединения по формуле 4, представляет собой гидроксид натрия.

218. Способ по любому из вариантов осуществления 211-217, при котором гидролиз соединения по формуле 4 проводят при температуре около комнатной температуры.

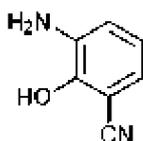
219. Способ по любому из вариантов осуществления 211-218, при котором гидролиз соединения по формуле 4 проводят в растворяющем компоненте.

220. Способ по варианту осуществления 219, при котором гидролиз соединения по формуле 4 проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди- $C_{1-6}$  алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир и воду.

221. Способ по варианту осуществления 219 или 220, при котором гидролиз соединения по формуле 4 проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран и воду.

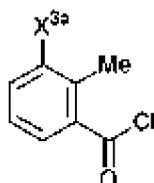
222. Способ по любому из вариантов осуществления 211-221, при котором соединение по формуле 4 получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 3:



3,

или его соли с соединением по формуле 8A:



8A,

в присутствии основания, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

223. Способ по варианту осуществления 222, при котором  $X^{3a}$  представляет собой бром.

224. Способ по варианту осуществления 222 или 223, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8A, представляет собой аминовое основание.

225. Способ по любому из вариантов осуществления 222-224, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8A, выбрано из N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина.

226. Способ по любому из вариантов осуществления 222-225, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8A, представляет собой триметиламин.

227. Способ по любому из вариантов осуществления 222-226, при котором используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле 8A по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

228. Способ по любому из вариантов осуществления 222-226, при котором используют от около 1,5 до около 2,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

229. Способ по любому из вариантов осуществления 222-226, при котором используют от около 2 до около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

230. Способ по любому из вариантов осуществления 222-226, при котором используют от около 2 до около 2,5 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

231. Способ по любому из вариантов осуществления 222-226, при котором используют около 2 молярных эквивалентов соединения по формуле 8А по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

232. Способ по любому из вариантов осуществления 222-231, при котором используют от около 2 до около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

233. Способ по любому из вариантов осуществления 222-231, при котором используют около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 3 или его соли.

234. Способ по любому из вариантов осуществления 222-233, при котором введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А проводят при комнатной температуре.

235. Способ по любому из вариантов осуществления 222-233, при котором введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А проводят при температуре от около 20°C до около 30°C.

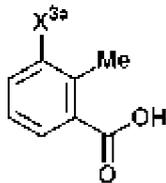
236. Способ по любому из вариантов осуществления 222-235, при котором введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А проводят в растворяющем компоненте.

237. Способ по варианту осуществления 236, при котором введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

238. Способ по варианту осуществления 236, при котором введение в реакцию соединения по формуле 3 или его соли с соединением по формуле 8А проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран.

239. Способ по любому из вариантов осуществления 222-238, при котором соединение по формуле 8А получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 8:



8,

или его соли с хлорирующим средством, где X<sup>3a</sup> представляет собой галоген.

240. Способ по варианту осуществления 239, при котором X<sup>3a</sup> представляет собой бром.

241. Способ по варианту осуществления 239 или 240, при котором хлорирующее средство выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, дифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.

242. Способ по любому из вариантов осуществления 239-241, при котором хлорирующее средство представляет собой оксалилхлорид.

243. Способ по любому из вариантов осуществления 239-242, при котором введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в присутствии катализатора.

244. Способ по варианту осуществления 243, при котором катализатор представляет собой диметилформамид.

245. Способ по любому из вариантов осуществления 239-244, при котором используют от около 1 до около 1,5 молярного эквивалента хлорирующего средства по отношению к соединению по формуле 8 или его соли.

246. Способ по любому из вариантов осуществления 239-244, при котором используют около 1 молярного эквивалента хлорирующего средства по отношению к соединению по формуле 8 или его соли.

247. Способ по любому из вариантов осуществления 239-246, при котором введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят при температуре от около 20°C до около 30°C.

248. Способ по любому из вариантов осуществления 239-247, при котором введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в растворяющем компоненте.

249. Способ по варианту осуществления 248, при котором введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в

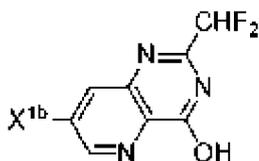
растворяющем компоненте, содержащем ди-С<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

250. Способ по варианту осуществления 248 или 249, при котором введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран.

251. Способ по любому из вариантов осуществления 248-250, при котором введение в реакцию соединения по формуле 8 или его соли с хлорирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем диметилформамид.

252. Способ по любому из вариантов осуществления 85-106, при котором соединение по формуле В-1 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 12:



12,

или его соли с галогенирующим средством, где X<sup>1b</sup> представляет собой галоген.

253. Способ по варианту осуществления 252, при котором X<sup>1b</sup> представляет собой бром.

254. Способ по варианту осуществления 252 или 253, при котором соединение по формуле В-1 характеризуется формулой В-1а.

255. Способ по любому из вариантов осуществления 252-254, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством проводят в присутствии основания и катализатора.

256. Способ по варианту осуществления 255, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством, представляет собой аминовое основание.

257. Способ по варианту осуществления 255 или 256, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством, выбрано из N, N-диэтиланилина, N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина.

258. Способ по любому из вариантов осуществления 255-257, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством, представляет собой N, N-диэтиланилин.

259. Способ по любому из вариантов осуществления 252-258, при котором галогенирующее средство представляет собой хлорирующее средство.

260. Способ по варианту осуществления 259, при котором галогенирующее средство выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.

261. Способ по варианту осуществления 259 или 260, при котором галогенирующее средство представляет собой оксихлорид фосфора.

262. Способ по любому из вариантов осуществления 255-261, при котором катализатор, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле 12 с галогенирующим средством, представляет собой бензилтриэтиламмония хлорид.

263. Способ по любому из вариантов осуществления 255-262, при котором используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

264. Способ по любому из вариантов осуществления 255-262, при котором используют около 1,5 молярного эквивалента основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

265. Способ по любому из вариантов осуществления 252-264, при котором используют от около 2 до около 4 молярных эквивалентов галогенирующего средства по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

266. Способ по любому из вариантов осуществления 252-264, при котором используют от около 2,5 до около 3,5 молярных эквивалентов галогенирующего средства по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

267. Способ по любому из вариантов осуществления 252-264, при котором используют около 3 молярных эквивалентов галогенирующего средства по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

268. Способ по любому из вариантов осуществления 255-267, при котором используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

269. Способ по любому из вариантов осуществления 255-267, при котором используют около 2 молярных эквивалентов катализатора по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

270. Способ по любому из вариантов осуществления 252-269, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят при температуре от около 70°C до около 80°C.

271. Способ по любому из вариантов осуществления 252-269, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят при температуре около 75°C.

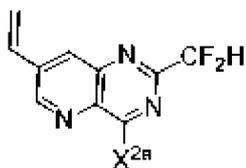
272. Способ по любому из вариантов осуществления 252-269, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте.

273. Способ по варианту осуществления 272, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный апротонный растворитель.

274. Способ по варианту осуществления 272 или 273, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем ацетонитрил.

275. Способ по любому из вариантов осуществления 35-55, при котором соединение по формуле А-4 или его соль получают способом, предусматривающим:

окисление соединения по формуле 14:

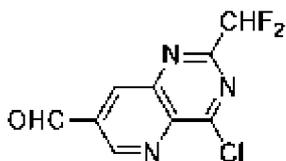


14

или его соли с образованием соединения по формуле А-4, где  $X^{2a}$  представляет собой галоген.

276. Способ по варианту осуществления 275, при котором  $X^{2a}$  представляет собой хлор.

277. Способ по вариантам осуществления 275 или 276, при котором соединение по формуле А-4 или его соль представляет собой соединение по формуле А-4а,



А-4а,

или его соль.

278. Способ по любому из вариантов осуществления 275-277, при котором окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в присутствии катализатора.

279. Способ по варианту осуществления 278, при котором катализатор, присутствующий при окислении соединения по формуле 14 или его соли, представляет собой тетраоксид осмия.

280. Способ по любому из вариантов осуществления 275-279, при котором окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в присутствии окислителя.

281. Способ по варианту осуществления 280, при котором окислитель, присутствующий при окислении соединения по формуле 14 или его соли, представляет собой перйодат натрия.

282. Способ по любому из вариантов осуществления 275-281, при котором окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в присутствии основания.

283. Способ по варианту осуществления 282, при котором основание, присутствующее при окислении соединения по формуле 14 или его соли, представляет собой ароматическое основание.

284. Способ по варианту осуществления 282 или 283, при котором основание, присутствующее при окислении соединения по формуле 14 или его соли, представляет собой 2,6-диметилпиридин.

285. Способ по любому из вариантов осуществления 278-284, при котором используют от около 0,001 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

286. Способ по любому из вариантов осуществления 278-284, при котором используют около 0,01 молярного эквивалента катализатора по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

287. Способ по любому из вариантов осуществления 280-286, при котором используют от около 3 до около 5 молярных эквивалентов окислителя по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

288. Способ по любому из вариантов осуществления 280-286, при котором используют около 4 молярных эквивалентов окислителя по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

289. Способ по любому из вариантов осуществления 282-288, при котором используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

290. Способ по любому из вариантов осуществления 282-288, при котором используют около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 14 или его соли.

291. Способ по любому из вариантов осуществления 275-290, при котором окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят при температуре от около 10°C до около 15°C.

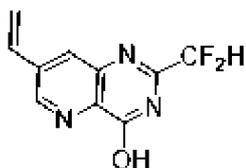
292. Способ по любому из вариантов осуществления 275-291, при котором окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в растворяющем компоненте.

293. Способ по варианту осуществления 292, при котором окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-С<sub>1-6</sub> алкиловый эфир, 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир, полярный протонный растворитель или их смесь.

294. Способ по варианту осуществления 292 или 293, при котором окисление соединения по формуле 14 или его соли проводят в растворяющем компоненте, содержащем тетрагидрофуран и воду.

295. Способ по любому из вариантов осуществления 275-294, при котором соединение по формуле 14 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 13:



13

или его соли с галогенирующим средством с образованием соединения по формуле 14 или его соли.

296. Способ по варианту осуществления 295, при котором введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят в присутствии основания.

297. Способ по варианту осуществления 296, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством, представляет собой аминовое основание.

298. Способ по варианту осуществления 296 или 297, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством, выбрано из N, N-диэтиланилина, N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина.

299. Способ по любому из вариантов осуществления 296-298, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством, представляет собой N, N-диэтиланилин.

300. Способ по любому из вариантов осуществления 295-299, при котором галогенирующее средство, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 13 или его солью, представляет собой хлорирующее средство.

301. Способ по варианту осуществления 300, при котором галогенирующее средство, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 13 или его

солью, выбрано из оксалилхлорида, оксихлорида фосфора, трифосгена, тионилхлорида, сульфурилхлорида и пентахлорида фосфора.

302. Способ по варианту осуществления 300 или 301, при котором галогенирующее средство, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 13 или его солью, представляет собой оксихлорид фосфора.

303. Способ по любому из вариантов осуществления 296-302, при котором используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 13 или его соли.

304. Способ по любому из вариантов осуществления 296-302, при котором используют около 1 молярного эквивалента основания по отношению к соединению по формуле 13 или его соли.

305. Способ по любому из вариантов осуществления 295-304, при котором используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов галогенирующего средства по отношению к соединению по формуле 13 или его соли.

306. Способ по любому из вариантов осуществления 295-304, при котором используют около 1 молярного эквивалента галогенирующего средства по отношению к соединению по формуле 13 или его соли.

307. Способ по любому из вариантов осуществления 295-306, при котором введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят при температуре от около 100°C до около 150°C.

308. Способ по любому из вариантов осуществления 295-306, при котором введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят при температуре около 130°C.

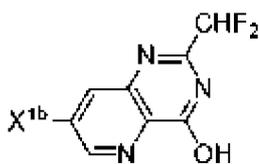
309. Способ по любому из вариантов осуществления 295-308, при котором введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте.

310. Способ по варианту осуществления 309, при котором введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем ароматический углеводород.

311. Способ по варианту осуществления 309 или 310, при котором введение в реакцию соединения по формуле 13 или его соли с галогенирующим средством проводят в растворяющем компоненте, содержащем толуол.

312. Способ по любому из вариантов осуществления 295-311, при котором соединение по формуле 13 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 12:



12,

или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле 13 или его соли, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

313. Способ по варианту осуществления 312, при котором  $X^{1b}$  представляет собой бром.

314. Способ по варианту осуществления 312 или 313, при котором катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой палладиевый катализатор.

315. Способ по любому из вариантов осуществления 312-314, при котором катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, выбран из RuPhos Pd G4, CataCXium® Pd G4 ((2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)((метилсульфонил)окси)палладия ди(1-адамантил)-н-бутилфосфинового комплекса), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118).

316. Способ по любому из вариантов осуществления 312-315, при котором катализатор Сузуки, присутствующий при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

317. Способ по любому из вариантов осуществления 312-316, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой основание щелочного металла.

318. Способ по любому из вариантов осуществления 312-317, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой карбонат щелочного металла.

319. Способ по любому из вариантов осуществления 312-318, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его

соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, выбрано из карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и карбоната калия.

320. Способ по любому из вариантов осуществления 312-319, при котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом, представляет собой карбонат калия.

321. Способ по любому из вариантов осуществления 312-320, при котором используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

322. Способ по любому из вариантов осуществления 312-320, при котором используют около 1,5 молярного эквивалента 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

323. Способ по любому из вариантов осуществления 312-322, при котором используют от около 1 до около 5 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

324. Способ по любому из вариантов осуществления 312-322, при котором используют от около 2 до около 4 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

325. Способ по любому из вариантов осуществления 312-322, при котором используют около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

326. Способ по любому из вариантов осуществления 312-325, при котором используют от около 0,01 до около 0,1 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

327. Способ по любому из вариантов осуществления 312-325, при котором используют около 0,04 молярного эквивалента катализатора Сузуки по отношению к соединению по формуле 12 или его соли.

328. Способ по любому из вариантов осуществления 312-327, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом проводят при температуре от около 80°C до около 85°C.

329. Способ по любому из вариантов осуществления 312-328, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом проводят в растворяющем компоненте.

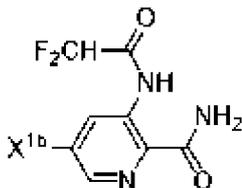
330. Способ по варианту осуществления 329, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-

диоксабороланом проводят в растворяющем компоненте, содержащем полярный протонный растворитель, C<sub>1-6</sub> алканол или их смесь.

331. Способ по варианту осуществления 329 или 330, при котором введение в реакцию соединения по формуле 12 или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом проводят в растворяющем компоненте, содержащем воду и этанол.

332. Способ по любому из вариантов осуществления 312-331, при котором соединение по формуле 12 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 11:



11,

или его соли с основанием, где X<sup>1b</sup> представляет собой галоген.

333. Способ по варианту осуществления 332, при котором X<sup>1b</sup> представляет собой бром.

334. Способ по варианту осуществления 332 или 333, при котором основание, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 11 или его солью, представляет собой основание щелочного металла.

335. Способ по любому из вариантов осуществления 332-334, при котором основание, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 11 или его солью, представляет собой гидроксид щелочного металла.

336. Способ по любому из вариантов осуществления 332-335, при котором основание, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 11 или его солью, выбрано из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида рубидия и гидроксида цезия.

337. Способ по любому из вариантов осуществления 332-336, при котором основание, используемое при проведении реакции с соединением по формуле 11 или его солью, представляет собой гидроксид натрия.

338. Способ по любому из вариантов осуществления 332-337, при котором используют от около 1 до около 3 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 11 или его соли.

339. Способ по любому из вариантов осуществления 332-337, при котором используют около 2 молярных эквивалентов основания по отношению к соединению по формуле 11 или его соли.

340. Способ по любому из вариантов осуществления 332-339, при котором введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием, проводят при температуре от около 80°C до около 90°C.

341. Способ по любому из вариантов осуществления 332-339, при котором введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием, проводят при температуре около 85°C.

342. Способ по любому из вариантов осуществления 332-341, при котором введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием, проводят в растворяющем компоненте.

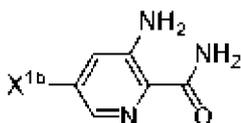
343. Способ по варианту осуществления 342, при котором введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием, проводят в растворяющем компоненте, содержащем протонный растворитель.

344. Способ по варианту осуществления 342 или 343, при котором введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием, проводят в растворяющем компоненте, содержащем C<sub>1-6</sub> алканол.

345. Способ по любому из вариантов осуществления 342-344, при котором введение в реакцию соединения по формуле 11 или его соли с основанием, проводят в растворяющем компоненте, содержащем этанол.

346. Способ по любому из вариантов осуществления 332-345, при котором соединение по формуле 11 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 10:



10,

или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом, где X<sup>1b</sup> представляет собой галоген.

347. Способ по варианту осуществления 346, при котором X<sup>1b</sup> представляет собой бром.

348. Способ по варианту осуществления 346 или 347, при котором используют от около 1 до около 2 молярных эквивалентов 2,2-дифторуксусного ангидрида по отношению к соединению по формуле 10 или его соли.

349. Способ по любому из вариантов осуществления 346-348, при котором используют около 1,5 молярного эквивалента 2,2-дифторуксусного ангидрида по отношению к соединению по формуле 10 или его соли.

350. Способ по любому из вариантов осуществления 346-349, при котором введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят при температуре от около 50°C до около 70°C.

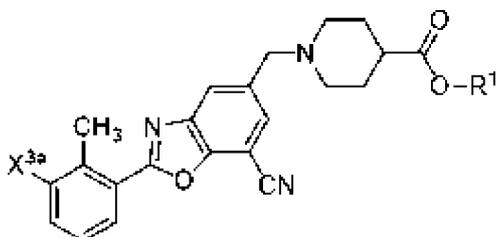
351. Способ по любому из вариантов осуществления 346-349, при котором введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят при температуре около 60°C.

352. Способ по любому из вариантов осуществления 346-351, при котором введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят в растворяющем компоненте.

353. Способ по варианту осуществления 352, при котором введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят в растворяющем компоненте, содержащем ди-C<sub>1-6</sub> алкиловый эфир или 4-10-членный гетероциклоалкиловый эфир.

354. Способ по варианту осуществления 352 или 353, при котором введение в реакцию соединения по формуле 10 или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом проводят в растворяющем компоненте, содержащем 1,4-диоксан.

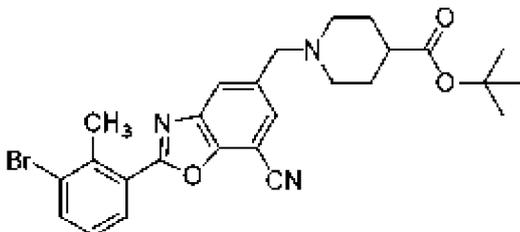
355. Соединение по формуле A-1:



A-1,

или его соль, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и X<sup>3a</sup> представляет собой галоген.

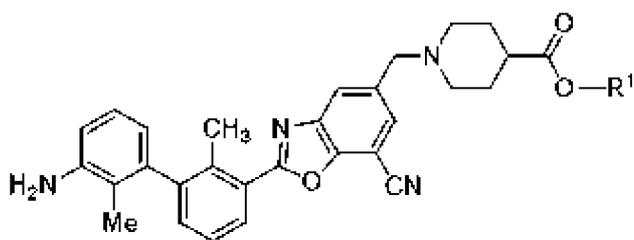
356. Соединение по варианту осуществления 355, где соединение представляет собой соединение по формуле A-1a:



A-1a,

или его соль.

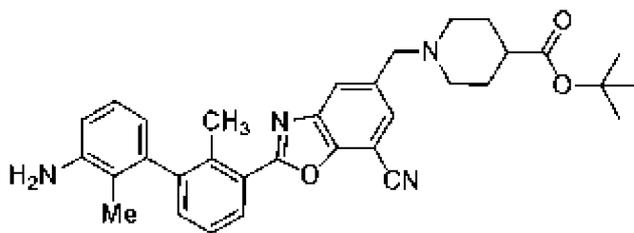
357. Соединение по формуле A-3:



A-3,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

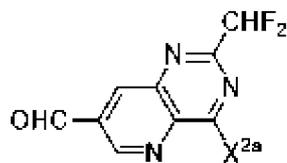
358. Соединение по варианту осуществления 357, где соединение представляет собой соединение по формуле A-3а:



A-3а,

или его соль.

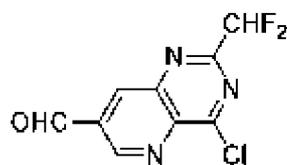
359. Соединение по формуле A-4:



A-4,

или его соль, где  $X^{2a}$  представляет собой галоген.

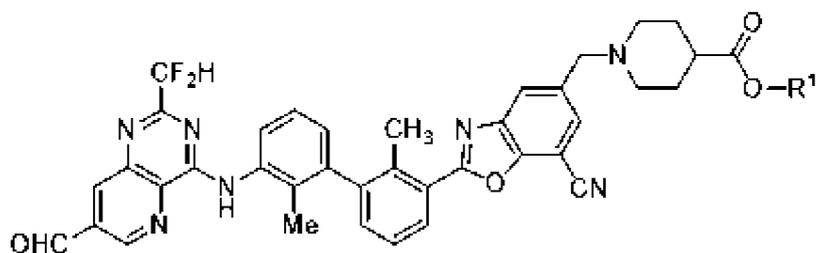
360. Соединение по варианту осуществления 359, где соединение представляет собой соединение по формуле A-4а:



A-4а,

или его соль.

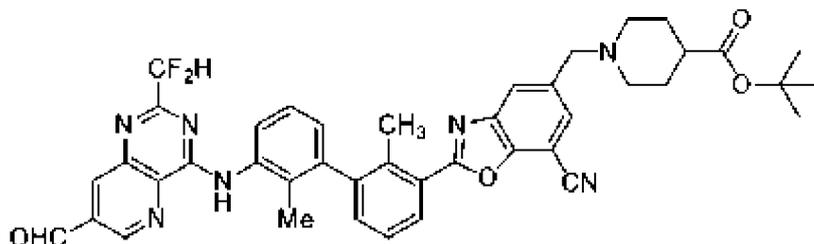
361. Соединение по формуле A-5:



A-5,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

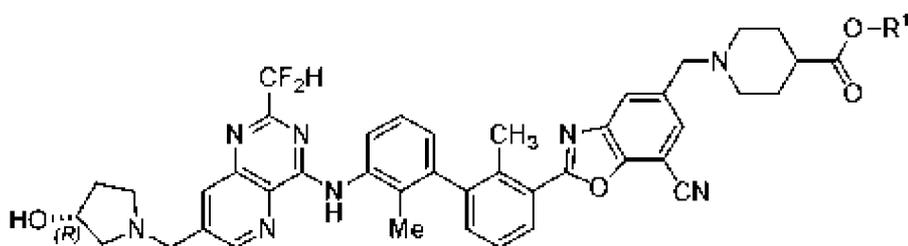
362. Соединение по варианту осуществления 361, где соединение представляет собой соединение по формуле A-5a:



A-5a,

или его соль.

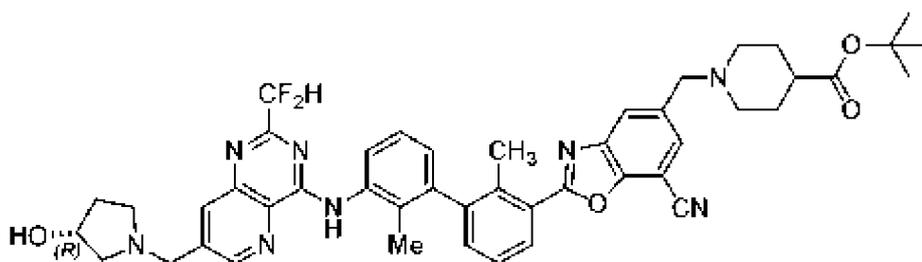
363. Соединение по формуле A-7:



A-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

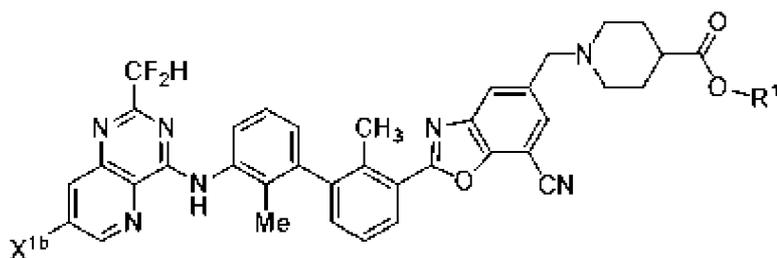
364. Соединение по варианту осуществления 363, где соединение представляет собой соединение по формуле A-7a:



A-7a,

или его соль.

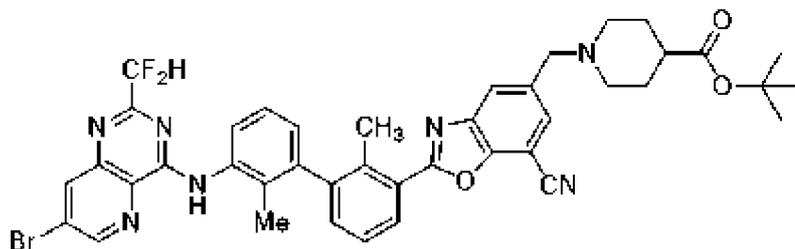
365. Соединение по формуле B-2:



B-2,

или его соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

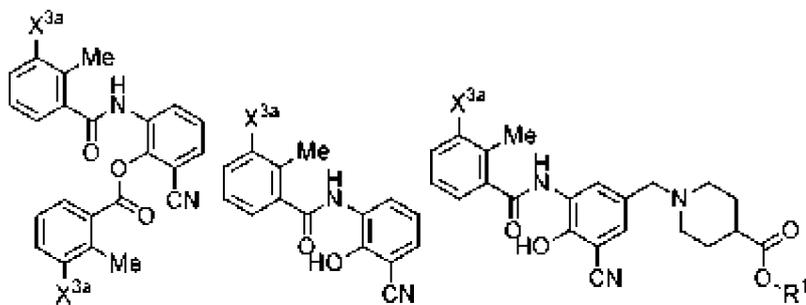
366. Соединение по варианту осуществления 365, где соединение представляет собой соединение по формуле В-2а:



В-2а,

или его соль.

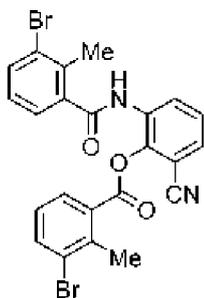
367. Соединение, выбранное из соединения по формуле 4, соединения по формуле 5 и соединения по формуле 6:



4 5 6,

или его соли, где каждый  $X^{3a}$  независимо представляет собой галоген; и  $R^1$  представляет собой трет-бутил.

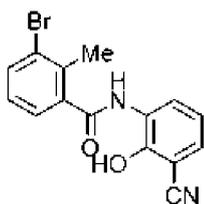
368. Соединение по варианту осуществления 367, где соединение представляет собой соединение по формуле 4а:



4а,

или его соль.

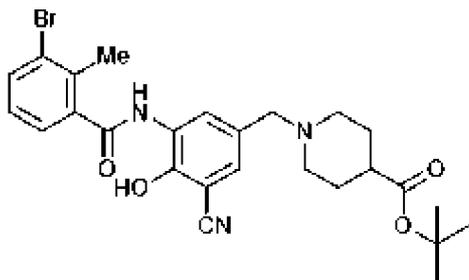
369. Соединение по варианту осуществления 367, где соединение представляет собой соединение по формуле 5а:



5а,

или его соль.

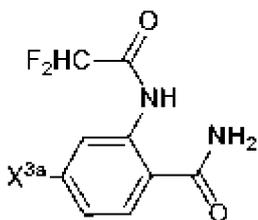
370. Соединение по варианту осуществления 367, где соединение представляет собой соединение по формуле 6а:



6а,

или его соль.

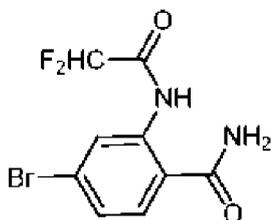
371. соединение по формуле 11:



11,

или его соль, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

372. Соединение по варианту осуществления 371, где соединение представляет собой соединение по формуле 11а:



11а,

или его соль.

## ПРИМЕРЫ

### *Экспериментальные методы*

В некоторых примерах ниже анализ с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии проводили на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D8

(XRPD) с использованием  $\text{Cu K}\alpha$  излучения (40 кВ, 40 мА) и гониометра  $\theta$ - $2\theta$ , оснащенного Ge монохроматором. Падающий луч проходил через щель расходимости 2,0 мм, затем через антирассеивающую щель 0,2 мм и кромку ножа. Дифрагированный луч проходил сквозь приемную щель 8,0 мм со щелями Соллера  $2,5^\circ$ , затем через детектор Lynxeye. Для сбора и анализа данных использовали программное обеспечение Diffrac Plus XRD Commander и Diffrac Plus EVA, соответственно. Образцы анализировали в условиях окружающей среды в виде плоских пластин с использованием порошка в готовом виде. Образец получали на полированной кремниевой пластине с нулевым фоном ( $510$ ), осторожно прижимая к плоской поверхности или упаковывая в вырезанную полость. Образец вращали в собственной плоскости. Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) угловой диапазон: от  $2$  до  $42^\circ 2\theta$ ; (2) размер шага:  $0,05^\circ 2\theta$ ; и время сбора:  $0,5$  с/шаг (общее время сбора:  $6,40$  мин). Расширенный сбор данных экспериментальных процедур для XRPD был следующим: (1) угловой диапазон:  $3$ - $30^\circ 2\theta$ ; (2) размер шага:  $0,05^\circ 2\theta$ ; и время сбора данных:  $4$  с/шаг (общее время сбора данных:  $38,00$  мин).

В некоторых примерах ниже анализ с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии проводили на порошковом рентгеновском дифрактометре PANalytical Empyrean (XRPD) с использованием  $\text{Cu K}\alpha$  излучения (45 кВ, 40 мА) в геометрии пропускания. На падающем луче использовали щель  $0,5^\circ$ , маска 4 мм и щели Соллера  $0,04$  рад с фокусирующим зеркалом. Детектор PIXcel<sup>3D</sup>, помещенный на дифрагированный луч, был оснащен приемной щелью и щелями Соллера  $0,04$  рад. Для сбора данных использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector с интерфейсом оператора X'Pert. Данные анализировали и представляли с помощью Diffrac Plus EVA или HighScore Plus. Образцы готовили и анализировали либо в металлическом, либо в 96-луночном планшете Millipore в режиме пропускания. Между металлическими листами на металлическом луночном планшете использовали рентгенопрозрачную пленку, а порошки (приблизительно 1-2 мг) использовали в готовом виде. Планшет Millipore использовали для выделения и анализа твердых веществ из суспензий путем добавления небольшого количества суспензии непосредственно на планшет перед фильтрацией в легком вакууме. В режиме сканирования для металлического планшета использовали ось сканирования гонио, тогда как для планшета Millipore использовали сканирование  $2\theta$ . Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) угловой диапазон: от  $2,5$  до  $32,0^\circ 2\theta$ ; размер шага:  $0,0130^\circ 2\theta$ ; и время сбора:  $12,75$  с/шаг (общее время сбора  $2,07$  мин).

Качественный ЯМР-анализ ( $^1\text{H}$ ) проводили на приборе Bruker 400 МГц,

оснащенном автодозатором и управляемом консолью DRX400. Образцы готовили в растворителе ДМСО-d<sub>6</sub>, если не указано иное. Автоматизированные эксперименты получали с помощью конфигурации ICON-ЯМР с использованием стандартных экспериментов при загрузке в Bruker (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, DEPT135).

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили на приборе для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q2000 с автодозатором. Условия работы прибора ДСК были следующими: 25-300°C при 10°C/мин; алюминиевый тигель для образцов со штифтовыми отверстиями; поток газообразного азота при 50 мл/мин. ДСК с модулированной температурой проводили с использованием базовой скорости нагрева 2°C/мин и параметров модуляции температуры ±0,636°C (амплитуда) каждые 60 секунд (период). Некоторые эксперименты проводили на приборе для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments с автодозатором. Условия прибора ДСК были следующими: 25-300°C при 10°C/мин; алюминиевый тигель для образцов со штифтовыми отверстиями; и поток газообразного азота при 50 мл/мин.

Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments с автодозатором. Общие экспериментальные условия для ТГА были следующими: изменение температуры от 25°C до 350°C при 10°C/мин; поток газа продувки азотом при 25 мл/мин; алюминиевый тигель. Некоторые эксперименты проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments, ТГА Q500 с автодозатором. Общие экспериментальные условия для ТГА были следующими: изменение температуры от 25°C до 600°C при 20°C/мин; поток газа продувки азотом при 25 мл/мин; платиновый тигель для образцов.

Микроскопию в поляризованном свете (PLM) проводили на микроскопе Leica LM/DM с поляризованным светом и цифровой видеокамерой для захвата изображений. Небольшое количество каждого образца помещали на предметное стекло, с иммерсионным маслом или без него и покрывали стеклянным предметным стеклом. Образец рассматривали с соответствующим увеличением и в частично поляризованном свете, соединенном с λ-фильтром ложного цвета. Изображения захватывали с помощью программного обеспечения StudioCapture или Image ProPlus.

Данные сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) собирали на растровом электронном микроскопе Phenom Pro. Небольшое количество образца устанавливали на алюминиевый стержень с помощью проводящей двусторонней клейкой ленты. Тонкий слой золота наносили с помощью устройства для ионного распыления (20 мА, 120 сек).

Гравиметрическую сорбцию паров (GVS) проводили с помощью анализатора сорбции влаги SMS DVS Intrinsic, управляемого программным обеспечением DVS

Intrinsic. Температуру образца поддерживали при 25°C с помощью приборов. Влажность регулировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли с помощью калиброванного зонда Rotronic (динамический диапазон 1,0-100% RH), расположенного рядом с образцом. Изменение веса (релаксацию массы) образца в зависимости от %RH постоянно контролировали с помощью микровесов (точность  $\pm 0,005$  мг).

Как правило, 5-30 мг образца помещали в тарированную сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 40% RH и 25°C (типичные комнатные условия). Изотерму поглощения влаги проводили, как описано ниже (2 сканирования за полный цикл). Стандартную изотерму проводили при 25°C с интервалами в 10% RH в диапазоне 0-90% RH. Как правило, выполняли двойной цикл (4 сканирования).

#### Способ проведения экспериментов SMS DVS Intrinsic

Параметр	Значение
Адсорбция - сканирование 1	40-90
Десорбция, адсорбция - сканирование 2	90-0, 0-40
Интервалы (%RH)	10
Число сканирований	4
Скорость потока (мл/мин)	200
Температура (°C)	25
Стабильность (°C/мин)	0,2
Время сорбции (часы)	6-часовой перерыв
Число циклов	2

После завершения изотермы образец извлекали и повторно анализировали с помощью XRPD.

Анализ чистоты проводили на системе Agilent HP1100/Infinity II серии 1260, оснащенной детектором на диодной матрице. Полная информация о способе представлена ниже:

#### Способ ВЭЖХ для определения химической чистоты

Параметр	Значение
Тип способа	Обратная фаза с градиентом элюирования
Приготовление образцов	0,5 мг/мл в ацетонитриле : воде 1:1
Колонка	Supelco Ascentis Express C18 2,7 мкм 100×4,6 мм

Температура колонки (°C)	25		
Ввод пробы (мкл)	5		
Определение: длина волны, ширина полосы (нм)	255, 90		
Скорость потока (мл/мин)	2		
Фаза А	0,1% TFA в воде		
Фаза В	0,085% TFA в ацетонитриле		
График	<b>Время (мин)</b>	<b>% фазы А</b>	<b>% фазы В</b>
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Содержание воды в каждом образце измеряли титрованием по методу Карла Фишера (КФ) на приборе для обработки образцов Metrohm 874 Oven при температуре 150°C с кулонометром 851 Titranо с использованием реактива Hydranal Coulomat AG и продувкой азотом. Взвешенные твердые образцы вносили в закупоренный флакон с образцом. Приблизительно 10 мг образца использовали для каждого титрования и проводили повторные определения. Если не указано иное, представлено среднее значение этих результатов.

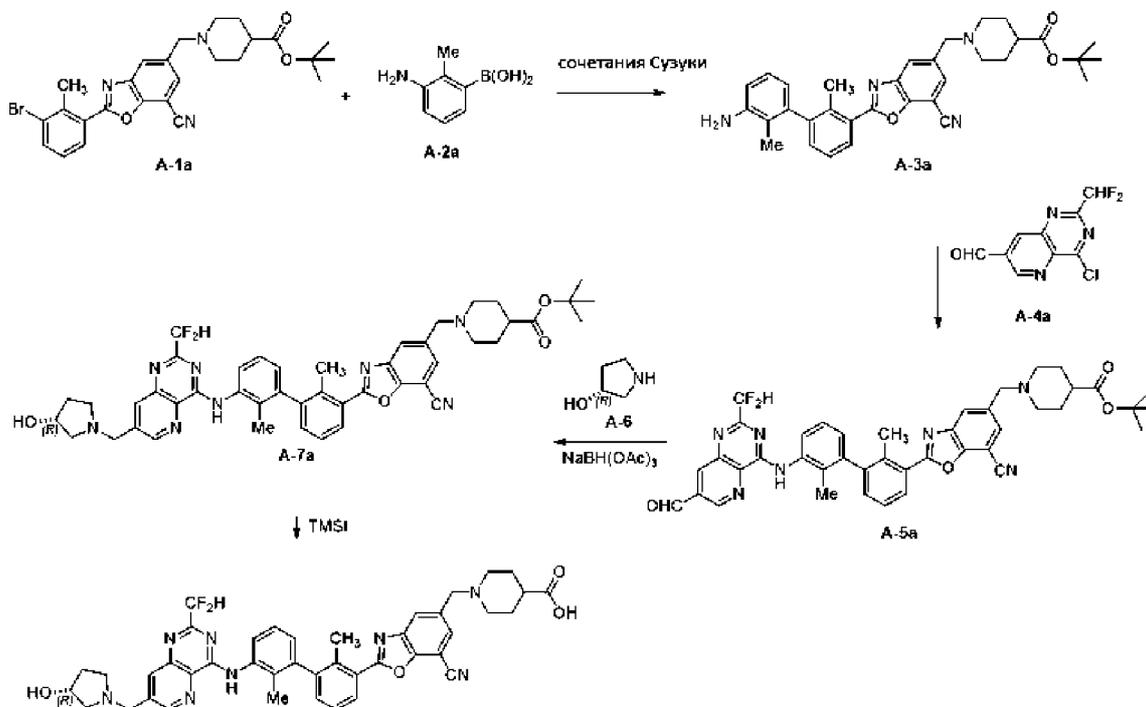
Систему кристаллизации Crystal16 (Technobis, NL) использовали для определения растворимости и метастабильной зоны материала в зависимости от температуры. Взвеси API в различных общих концентрациях готовили путем добавления известного количества твердого вещества к известному количеству охлажденного растворителя (от 0,5 до 1,5 мл) и перемешивания при 600 об./мин с помощью магнитной мешалки. Температуру насыщения измеряли с помощью циклов нагревания и охлаждения от -8 до 60°C при 0,5°C/мин.

При повышении температуры твердое вещество полностью растворялось, и суспензия становилась прозрачным раствором, при этом светопропускание достигало максимального значения. Эту температуру обозначали как точка прозрачности, которая, как предполагалось, совпадает с температурой насыщения. Затем путем охлаждения раствора со скоростью 0,5°C/мин температуру, при которой впервые образовались частицы, определяли по снижению светопропускания. Это обозначено как точка помутнения. Точки подгоняли по уравнению Вант-Гоффа, и разница между точками помутнения и прозрачности определяла ширину метастабильной зоны (MSZW) системы.

**Пример 1А. Получение (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-**

гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1)

Схема 1



Композиция формулы 1

*Стадия 1:* трет-бутил-1-((2-(3'-амино-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (A-3a).

В инертный реактор загружали **A-1a** (675 г, 1,32 мол.), **A-2a**·HCl (258 г, 1,38 мол.) и двухосновный фосфат калия (894 г, 5,13 мол.), а затем *трет*-бутанол (6,75 л) и воду (10,13 л). При перемешивании через смесь барботировали газообразный азот в течение не более 20 минут. Затем смесь нагревали до 40-50°C, поддерживая барботирование азота через смесь. Далее в реактор загружали PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118) (6,79 г, 0,01 мол.). Затем смесь нагревали до 75-85°C при непрерывной продувке азотом. Подповерхностное барботирование прекращали при достижении температуры и реакционную смесь перемешивали при 75-85°C в течение не менее 1,5 часа до израсходования исходного материала согласно ВЭЖХ. Реакционную смесь затем охлаждали до 15-30°C и перемешивание прекращали, после чего слои разделялись. Водный слой удаляли, а органический слой отгоняли до тех пор, пока не оставалось приблизительно 3,5-4,5 объема. Органический слой затем взвешивали и хранили для использования, пока для обработки не удалось объединить несколько партий.

**Обработка:** несколько концентрированных растворов (4970 г) объединяли и

загружали в инертный реактор объемом 200 л, а контейнеры промывали МТВЕ (9,5 л). Затем в реактор загружали водный раствор 20% хлорида натрия (28,3 кг). Смесь далее перемешивали в течение не менее 20 минут и слои оставляли разделяться. После удаления водного слоя в реактор медленно загружали силикагель (3782 г), SiliaMetS® Thiol (946 г) и активированный уголь С-941 (946 г), затем МТВЕ (61,5 л). Реакционную смесь нагревали до 25-35°C и перемешивали в течение не менее 4 часов, после чего твердые вещества фильтровали и осадок на фильтре промывали МТВЕ (94,5 л). Фильтрат и промывку затем отгоняли с помощью роторного испарителя до тех пор, пока не оставалось приблизительно 2-4 объема. Затем растворитель выпаривали с помощью роторного испарителя, при этом медленно загружали ТНФ (94,5 л), пока оставшийся объем не составлял приблизительно 2-4 объема (приблизительно 6 л, чистота по ВЭЖХ 98,4%). Органический слой далее переносили в бочки с ТНФ (9,0 л), затем взвешивали (21,65 кг, теоретически 4970 кг (**A-3a**)) и хранили для использования на следующей стадии.

*Стадия 2: трет-бутил-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-формилтиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (A-5a)*

**A-3a** в ТНФ (21,65 кг), бромид лития (402 г, 4,63 мол., 0,5 эквив.) и N, N-диизопропиламин (6,5 л, 37 мол., 4,0 эквив.) загружали в реактор объемом 100 л. Смесь затем нагревали до 40-50°C. Далее **A-4a** (2,48 кг, 10,2 мол., 1,1 эквив.) растворяли в ТНФ (10 л), а затем медленно загружали в реактор *через* дополнительную воронку в течение не более 1 часа. Контейнеры и добавочную воронку затем промывали ТНФ (5 л) и в реактор добавляли промывку. Смесь затем перемешивали при 40-50°C в течение не более 4 часов и проводили испытание ИРС. После удовлетворения критерия приемлемости ИРС смесь затем охлаждали до 15-30°C. Далее реакционную смесь переносили в реактор объемом 200 л, а сосуд промывали этилацетатом (25 л). Затем партию дважды промывали 1 н раствором HCl (всего 64 л), оставляя органический слой в реакторе. Далее партию дважды промывали 5% раствором бикарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>) (всего 38 л), оставляя органический слой в реакторе. Наконец, партию промывали 10% раствором хлорида натрия (NaCl) (22 л).

Затем органический слой концентрировали приблизительно до 4-5 объемов, при этом медленно добавляли 5 объемов EtOAc (25 л). Затем раствор загружали в реактор объемом 200 л и перемешивали при 15-30°C в течение не менее 1 часа. Далее раствор нагревали до 40-50°C и в реактор медленно загружали гептан (75 л), после чего смесь перемешивали при 40-50°C в течение не менее 2 часов. Затем смесь охлаждали до 15-30°C, после чего фильтровали и промывали гептаном (25 л). После пропускания азота

через осадок на фильтре, твердые вещества переносили сушильные лотки и сушили под вакуумом не более чем при 55°C с получением (**A-5a**) (6228 г, 90% на основе (**A-1a**), чистота 94,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 10,74 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,80 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,78 (т, J=54,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,78 (д, J=9,8 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,64-1,51 (м, 2H), 1,40 (с, 9H); ЖХМС, C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: рассчитано 744,3, получено 744,3

*Стадия 3: (R)-трет-бутил-1-((7-циано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)тиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (A-7a).*

В инертный реактор добавляли **A-5a** (5,99 кг, 8,05 мол.), ацетонитрил (29,9 л), дихлорметан (29,9 л), триметилборат (1,79 л, 16,1 мол., 2 эквив.) и **A-6** (1,4 кг, 16,1 мол., 2 эквив.). Смесь перемешивали при 15-25°C в течение не более 30 минут. Затем по частям в реактор добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3,58 кг, 16,9 мол., 2,1 эквив.) для поддержания температуры при 15-25°C. Смесь затем перемешивали при 15-25°C в течение не менее 12 часов, пока не было проведено испытание ИРС с помощью ВЭЖХ. Для завершения реакции можно дополнительно добавить триацетоксиборогидрид натрия и время перемешивания. В реактор медленно загружали метанол (6,0 л), затем метиленхлорид (29,9 л). Затем органический слой дважды промывали 5% раствором бикарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>) (всего 59 л) и смесь перемешивали в течение не менее 20 минут. Затем водный слой дважды экстрагировали метиленхлоридом (всего 30 л). Органические слои объединяли и концентрировали досуха с получением (**A-7a**) (7,35 кг, чистота 93,79 по LCAP), которое использовали непосредственно на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,74 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,80 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 6,78 (т, J=54,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,78 (д, J=10,7 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,21 (м, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,77 (дд, J=12,1, 3,9 Гц, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,40 (с, 9H); <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 192,63, 174,21, 164,38, 159,47, 158,28, 149,60, 148,98, 144,56, 143,48, 142,83, 142,06, 139,23, 137,23, 137,04, 136,84, 135,21, 134,44, 133,40, 132,69, 130,07, 127,90, 126,92, 126,53, 126,09, 126,00, 125,91, 115,01, 112,86, 94,58, 79,93, 61,36, 52,43, 41,47, 28,45, 28,18, 18,40, 15,83.

*Стадия 4: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)тиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-*

*ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)типеридин-4-карбоновая кислота (соединение по формуле 1).*

**А-7а** из предыдущей стадии и дихлорметан загружали в роторный испаритель, и полученный раствор азеотропировали с удалением воды до получения уровня 0,5% титрованием по Карлу Фишеру. Затем раствор загружали в реактор объемом 100 л и использовали дихлорметан для промывки и доведения общего количества дихлорметана до 7 объемов. Раствор охлаждали до 0-5°C и медленно добавляли триметилсилилийодид (3,43 л, 24,1 моль, 3,0 эквив) для поддержания температуры 0-15°C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до 15-25°C при перемешивании в течение не более 6 ч, пока не было проведено испытание ИРС с помощью ВЭЖХ. Затем реакционную смесь переносили в чистые и сухие контейнеры, а реактор промывали дихлорметаном. Затем реакционную смесь разделяли на две равные части и проводили следующую обработку каждой части.

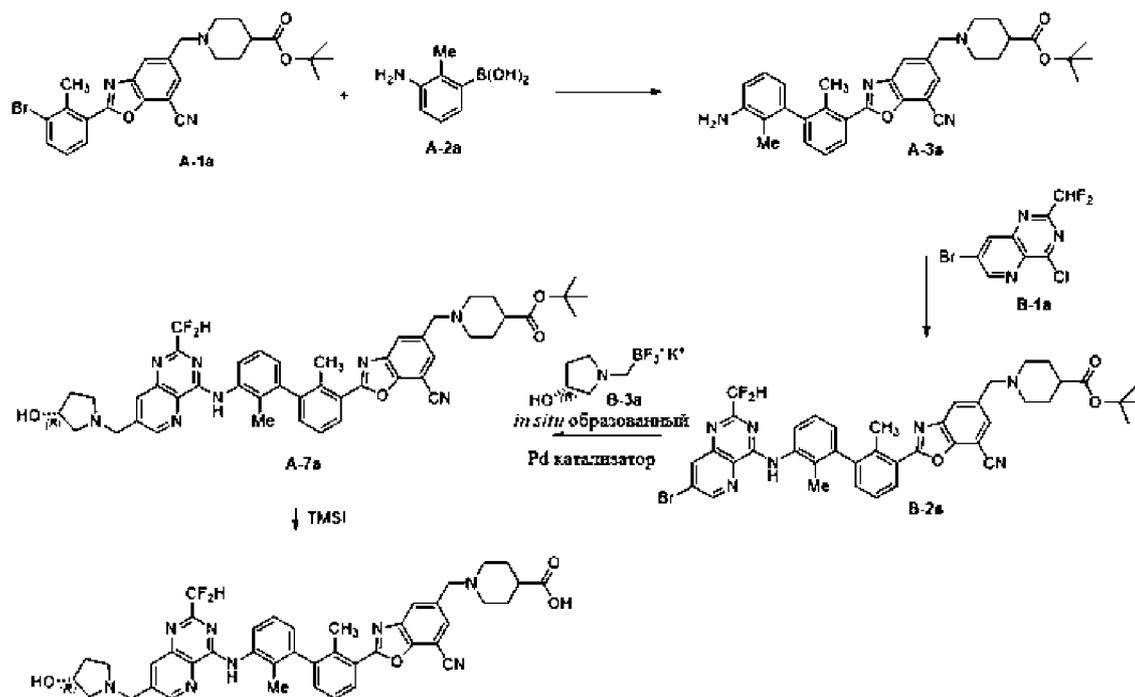
**Обработка:** в реактор объемом 200 л добавляли воду (49,2 л) и гидроксид аммония (1,5 л, 12,07 мол., 1,5 эквив.) и раствор охлаждали до 0-5°C. Затем медленно загружали 50% часть реакционной смеси для поддержания температуры 0-15°C. Затем смесь нагревали до 15-25°C при перемешивании в течение не менее 1 ч. Затем загружали метанол (49,2 л) и смесь перемешивали при 15-25°C в течение не менее 2 ч. Затем рН смеси доводили до 5,0-6,0 с помощью 6 н HCl (2,3 л) и смесь перемешивали при 15-25°C в течение не менее 4 ч. Затем рН доводили до 7,3-7,5 с помощью 2 н NaOH (1,55 л). Встряхивание прекращали и слои оставляли разделяться Органический слой, содержащий продукт, удаляли, а водный слой обратно экстрагировали дихлорметаном (16,4 л). Оставшийся водный слой затем удаляли. Органические слои далее объединяли и добавляли метанол (9,8 л), а затем фосфатный буфер (рН 7,16, 23 л). Смесь перемешивали в течение не менее 2 ч. После этого перемешивание прекращали, слои разделяли и отделяли друг от друга. Промывку фосфатным буфером можно повторять, если при этом будет отмечен остаточный йодид с помощью ВЭЖХ. Далее органический слой помещали в ротационный испаритель и отгоняли досуха. Тетрагидрофуран помещали в ротационный испаритель и смесь перемешивали до получения раствора. Затем раствор отгоняли, пока не осталось 2,5-3 объема. Процедуру обработки повторяли для второй части. Органические слои затем переносили в реактор объемом 100 л, а THF использовали для промывки, чтобы довести общее количество THF до 5 объемов. Затем в реактор загружали силикагель (1,3 кг) и активированный уголь С-941 (657 г). Смесь затем нагревали до 30-40°C и перемешивали в течение приблизительно 2 часов. Смесь затем фильтровали и осадок на фильтре промывали THF (19,7 л). Фильтрат и промывку затем загружали в ротационный

испаритель через тонкопористый фильтр 10 мкм и отгоняли досуха с получением неочищенного соединения по формуле 1 (7,23 кг, чистота 95,0%). Затем смесь растворяли в пропущенном через тонкопористый фильтр THF (13,1 л) и в пропущенном через тонкопористый фильтр 2-бутаноне (72,1 л) и переносили в инертный реактор. Смесь затем нагревали до 35-45°C. Затем загружали фильтрованную воду по стандарту фармакопеи США (13,1 л) и поддерживали температуру 35-45°C. Затем раствор перемешивали при 35-45°C в течение не более 2 часов. Далее загружали затравочные кристаллы соединения по формуле 1 (6,1 г) и смесь перемешивали при 35-45°C в течение не менее 4 часов. Смесь затем оставляли охлаждаться до 15-25°C в течение 4 часов. Смесь затем перемешивали при 15-25°C в течение 14 часов. Смесь затем фильтровали и осадок на фильтре промывали фильтрованным 2-бутанолом (13,1 л). Затем через фильтр пропускали азот в течение 3 суток. Осадок на фильтре затем переносили в сушильные лотки, помещали в вакуумном сушильном шкафу и сушили в вакууме при не более 55°C с получением соединения по формуле 1 (4220 г, выход 69% на основе **A-5a**, чистота 98,97 по LCAP).

**Перекристаллизация и гидратация соединения по формуле 1.** В реактор загружали фильтрованный 2-бутанон (54,6 л) и соединение по формуле 1 (4200 г). Смесь нагревали до 55-65°C с получением раствора. Затем медленно загружали фильтрованную воду по стандарту фармакопеи США (8,4 л) для поддержания температуры при 55-65°C. Затем раствор перемешивали при 55-65°C в течение около 1 часа. Далее в реактор загружали затравки соединения по формуле 1 (4,26 г). Затем смесь перемешивали при 55-65°C в течение около 2 часов. Далее смесь оставляли охлаждаться до 15-25°C в течение около 4 часов, а затем перемешивали при 15-25°C не более чем 12 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали фильтрованным МЕК (8,4 л). Затем через фильтр пропускали азот в течение около 6 часов. Твердые частицы переносили на лотки и сушили при 55°C в вакууме в токе азота. После удовлетворения требований по остаточному растворителю в сушильном шкафу проводили продувку увлажненным азотом до тех пор, пока в твердых частицах не оставалось от 7,5 до 9,5% воды по титрованию методом Карла Фишера, после чего продукт извлекали из сушильного шкафа, взвешивали и упаковывали (4351 г, выход 102%, 7,89% воды по титрованию методом Карла Фишера).

**Пример 1В. Получение (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1)**

## Схема 2



## Композиция формулы 1

Стадия 1: трет-Бутил-1-((2-(3'-амино-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (A-3a).

К 22 л RBF добавляли **A-1a** (0,70 кг, 1,37 мол., 1 экв.), **A-2a** (0,27 кг, 1,43 мол., 1,04 экв.) и двухосновный фосфат калия (0,93 кг, 5,3 моль., 3,88 экв.). Твердые вещества растворяли в *трет*-БуОН (7 л, 10 об.) и воде (7 л, 10 об.) и дегазировали подповерхностно азотом в течение 1 ч. К дегазированному раствору добавляли PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (Pd-118) (6,97 г, 10,7 ммоль, 0,0078 экв.) и дегазирование продолжали при нагревании до прибл. 40°C. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч и по результатам анализа ВЭЖХ (конверсия более 98%) определяли, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до к. т., переносили в делительную воронку объемом 22 л. Реактор промывали МТВЕ (1 л) и объединяли в делительной воронке. Водный слой удаляли и органические вещества промывали насыщенным солевым раствором (3,5 л, 5 об.). Органический слой концентрировали до минимального объема с помощью ротационного испарителя, разбавляли диглимом (3,7 л, 5 об.) и продолжали дистилляцию до тех пор, пока отношение *t*-БуОН к диглиму не составляло менее 5% по данным <sup>1</sup>H-ЯМР. Неочищенное вещество (**A-3a**) использовали в качестве раствора в диглиме непосредственно в следующей реакции. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,14-8,07 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,98 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,79-2,73 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,21-2,16 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,78-1,73 (м, 5H), 1,62-1,54 (м, 2H),

1,39 (с, 9H). ЖХМС, С33Н37N4O3 (M+H)<sup>+</sup>: рассчитано 537,3, получено 537,6.

*Стадия 2: трет-Бутил-1-((2-(3'-((7-бром-2-(дифторметил)тиридо[3,2-d]тимидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (В-2а).*

**В-1а** (0,42 кг, 1,43 мол., 1,04 экв.) и карбонат калия (0,38 кг, 2,74 мол., 2 экв.) загружали к неочищенному (**А-3а**) (0,74 кг, 1,37 мол., 1 экв.) в диглиме (5 об.) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов до полного завершения с помощью ВЭЖХ (2,6% остатка **А-3а**). Реакционную смесь охлаждали до к. т. и переносили с помощью вакуумной канюли во вторую колбу, содержащую холодную воду (11 л, 15 об.) при поддержании ≤20°C для осаждения (**В-2а**). Полученную взвесь взбалтывали в течение 3 ч при к. т., фильтровали, промывали водой (2,5 л, 3 об.) и сушили на фильтре под вакуумом в атмосфере азота. Полученный не совсем белый порошок (**В-2а**) (1,13 кг, выход 104%) использовали сразу в следующей реакции. 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 10,60 (с, 1H), 9,09 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,88 (ушир., 1H), 7,64 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 6,76 (т, J=54,5 Гц, 1H), 3,63 (ушир., 2H), 2,77 (ушир., 2H), 2,49 (с, 3H), 2,29-2,15 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 2H), 1,94 (с, 3H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,67-1,57 (м, 2H), 1,39 (с, 9H). ЖХМС, С41Н39BrF2N7O3 (M+H)<sup>+</sup>: рассчитано 795,2/793,2, получено 795,3/793,3.

*Стадия 3: (R)-трет-Бутил-1-((7-циано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)тиридо[3,2-d]тимидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (А-7а).*

*Трифторборатная соль калия:* в круглодонную колбу объемом 22 л добавляли (R)-пирролидин-3-ол (187 г, 2,1 мол., 1,4 экв.), (бромметил)трифторборат калия (311 г, 1,55 мол., 1 экв.), диоксан (4,6 л, 15 об.) и воду (1,5 л, 5 об.). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 6 ч и оценивали завершенность реакции методом ЯМР с фтором с последующим охлаждением до к. т. Раствор реагента использовали непосредственно без дополнительных манипуляций.

В круглодонную колбу объемом 22 л, содержащую ранее полученную трифторборатную соль (1,55 мол., 2 экв.), загружали **В-2а** (0,62 кг, 0,774 моль., 1 экв.) и карбонат цезия (1,5 кг, 4,67 мол., 6,04 экв.). Реакционную смесь разбавляли диоксаном (8 л, 13 об.) и дегазировали подповерхностно азотом в течение 1 ч. При непрерывном дегазировании загружали CataCXium® Pd G4 (23 г, 31 ммоль, 0,04 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (дегазирование азотом прекращали при 50°C). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и

оценивали завершенность реакции с помощью ВЭЖХ, затем охлаждали до к. т. Водный слой удаляли и органические вещества промывали насыщенным соевым раствором (2 л, 1,2 об.). Органический слой концентрировали до минимального объема (густое масло/пена), растворяли в этилацетате (2 л) и загружали диоксид кремния (1,2 кг, 2х/вес). Концентрированием досуха получали неочищенный **A-7a**, прилипший к диоксиду кремния. Пропитанный диоксид кремния суспендировали в этилацетате и загружали в колонку (18 см x 30 см) с диоксидом кремния (1,8 кг, 3х/вес). Продукт элюировали метанолом/этилацетатом (0-25%) и фракции концентрировали *в вакууме* с получением **A-7a** (567,8 г, выход 90%) в виде объемной пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,2 (с, 1H), 8,96 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20-8,14 (м, 2H), 8,12 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,40 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,72 (т, J=54,6 Гц, 1H), 4,73 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,28-4,19 (ушир., 1H), 3,91 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,84 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,81-2,65 (м, 4H), 2,51 (м, 1H) 2,49 (с, 3H), 2,42 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 2,19 (тт, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 2,11-2,01 (м, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 3H), 1,39 (с, 9H); ЖХМС, C<sub>46</sub>H<sub>49</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: рассчитано 815,4, получено 815,3

*Стадия 4: (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-тиролидин-1-ил)метил)тиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение по формуле 1).*

В круглодонную колбу объемом 22 л загружали **A-7a** (0,67 кг, 0,82 мол., 1 экв.) и дихлорметан (4,6 л, 7 об.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям *через* капельную воронку загружали йодотриметилсилан (0,33 л, 2,5 мол., 3 экв.) с поддержанием внутренней температуры менее или равной 5°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и через 16 ч с помощью ВЭЖХ наблюдали завершение реакции. В отдельной круглодонной колбе объемом 22 л смесь воды (3,4 л, 5 об.) и гидроксида аммония (0,33 л, 2,5 мол., 3 экв.) охлаждали до 0°C. Реакционную смесь медленно гасили в смеси гидроксида аммония, поддерживая температуру ниже 10°C, и колбу промывали дихлорметаном (2 л, 3 об.). Реакционную смесь разбавляли метанолом (6 л, 9 об.) и рН доводили до прикл. 6-7 с использованием хлористоводородной кислоты (6 н, прикл. 475 мл). Водный слой сливали и повторно дважды экстрагировали дихлорметаном (1,3 л, 2 об.). Органические слои объединяли на диоксиде кремния (1,2 кг, 2х/вес) и концентрировали досуха. Полученное неочищенное соединение по формуле 1 на диоксиде кремния дважды переводили во взвесь в дихлорметане (2 л) и концентрировали досуха с удалением остаточных растворителей.



*цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)типеридин-4-карбоксилат (А-3а')*

**A-1a'** (353 г, 1,0 экв.), **A-2a HCl** (156 г, 1,1 экв.) и двухосновный фосфат калия (510 г, 3,88 экв.) переводили во взвесь в воде (10 об.) и t-BuOH (5 об.). Смесь дегазировали, загружали Pd-118 (3,84 г, 0,0078 экв.) и нагревали при 80°C в течение 1,5 ч до полного завершения реакции по данным ВЭЖХ. После завершения загружали NaC/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 об., 0,5 М:0,55 М) и смесь охлаждали до 60°C. При 60°C загружали затравочные кристаллы **A-3a'** (0,35 г, 0,1 вес.%) и смесь медленно (1,5 ч) охлаждали до 0°C. Смесь фильтровали (быстро), промывали водой (2×5 об.) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C с получением **A-3a'** (358,7 г, выход 96%, чистота 99,1%; 136 м. д. Pd; 0,14% воды). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,11 (м, 2H), 7,86 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 6,98 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,79 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,34 (тт, J=11,1, 4,0 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=12,5, 9,9 Гц, 2H), 1,81 (дд, J=13,1, 3,6 Гц, 2H), 1,76 (с, 3H), 1,62 (м, 2H). C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: рассчитано 495,2, получено (M+H)<sup>+</sup>: 495,2

**Стадия 2:** *метил-1-((2-(3'-((7-бром-2-(дифторметил)тиридо[3,2-d]тиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)типеридин-4-карбоксилат (B-2a')*

Взвесь **A-3a'** (305 г, 1,0 экв.), **B-1a** (200 г, 1,1 экв.) и карбоната калия (89 г, 1,05 экв.) в THF (3 л, 10 об.) нагревали при 50°C в течение 9 ч до определения завершения с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1,5 л, 5 об.) и MEK (1,5 л, 5 об.), который растворял твердые вещества, выпавшие в осадок во время реакции. Водный слой отделяли и органические вещества дважды промывали водным гидрокарбонатом калия (8%, 0,6 л, 2 об.). Реакционную смесь концентрировали до 5 об., разбавляли EtOAc (1,5 л, 5 об.) и трижды концентрировали до 5 об. для снижения содержания воды. Реакционную смесь нагревали при 50°C и затравливали **B-2a'**, чтобы вызвать кристаллизацию (затравка не требуется, если толстый слой затравки выпадает в осадок во время отгонки). Толстый слой затравки, образующий взвесь, разбавляли гептаном (3 л, 10 об.) и медленно охлаждали до к. т. Взвесь фильтровали, промывали гептаном (0,6 л, 2 об.) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C с получением **B-2a'** (458 г, выход 99%, чистота 99,0%; KF 0,05%; 95 м. д. Pd). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,60 (с, 1H), 9,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 6,72 (т, J=54,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,79 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,08 (м, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,63 (м, 2H). C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: рассчитано 752,2, получено (M+H)<sup>+</sup>: 752,2

**Стадия 3:** метил(R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-тирролидин-1-ил)метил)тиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата трис(2-гидроксиацетат) (**A-7a'**)

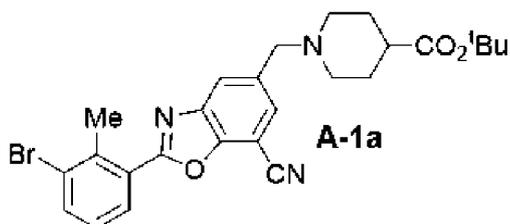
К раствору предварительно сформированного реактива Моландера **B-3a** (1,6 экв.; 2 об. диоксана; 1,5 об. воды) загружали карбонат цезия (78, 6 экв.), **B-2a'** (30 г, 1 экв.) и диоксан (270 мл, 9 об.). Взвесь дегазировали (3х в вакууме) и загружали предварительно смешанный катализатор (аллилPd(II)Cl 0,0085 экв.; CataCXium A 0,037 экв.; диоксан 2 об.), смесь дегазировали (3х в вакууме), а потом нагревали с обратным холодильником (91°C). После завершения реакции (16 ч) реакционную смесь охлаждали до 45°C и разбавляли водой (30 мл, 1 об.). Слои разделяли при 35°C и органические вещества дважды промывали NaC/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,5:0,55 M, 90 мл; 3 об.) и водным K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,1 M; 60 мл; 2 об.). Органические вещества концентрировали до 3 об. и азеотропно сушили путем добавления THF и отгонки (300 мл, 18 об.) до получения KF <0,2%. **A-7a'** в THF загружали в течение 30 мин в раствор гликолевой кислоты (9,09 г, 3 экв.) в МТВЕ (450 мл, 15 об.), охлаждали до 0°C и фильтровали, дважды промывали МТВЕ (60 мл, 2 об.) с получением **A-7a'** триглицолята (35,1 г; выход 88%; чистота 96,8%; 146 м. д. Pd; KF 2,6%) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) (триглицолят) δ 10,43 (с, 1H), 8,96 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 2H), 8,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,73 (т, J=54,5 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,91 (с, 7H), 3,65 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,08 (с, 1H), 2,75 (м, 4H), 2,49 (с, 2H), 2,44 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,61 (м, 3H), 1,11 (с, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) (свободное основание) δ 10,42 (с, 1H), 8,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (м, 2H), 8,12 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,72 (т, J=54,6 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,24 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,79 (м, 3H), 2,71 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,45 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,06 (м, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,61 (м, 3H). C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: рассчитано 773,3, получено (M+H)<sup>+</sup>: 773,3

**Стадия 4:** (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-тирролидин-1-ил)метил)тиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение по формуле 1)

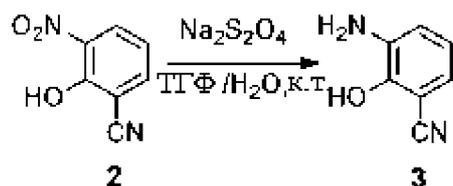
**Разрушение соли:** **A-7a'** триглицолят (100 г) частями добавляли к 3 об. (300 мл) воды и оставляли растворяться. Примеси экстрагировали 3 об. (300 мл) 2-метил-THF при

40°C, слои разделяли, а водную фазу, содержащую продукт, сохраняли. Органический слой снова экстрагировали 1 об. (100 мл) воды и объединяли с раствором продукта. Водный слой продукта (рН прибл. 4,1) делали основным (рН прибл. 9,5) с помощью 2 об. (200 мл) 30% водного  $K_3PO_4$  и экстрагировали 3 об. (300 мл) THF. **Сложноэфирный гидролиз:** 300 мл раствора THF охлаждали до внутренней температуры (ИТ) 0-10°C с целевым значением 5°C, затем добавляли охлажденный до 5°C 1,0 М NaOH (2 эквив., прибл. 2 об, 200 мл), поддерживая ИТ ниже 10°C с целевым значением 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 5°C, пока SM **A-7a'** не стало менее 1% (прибл. 3 ч). Реакционную смесь нейтрализовали 20% фосфорной кислотой до рН прибл. 7,2-7,5 (прибл. 0,3 об., прибл. 30 мл) и нагревали до комнатной температуры, где рН доводили до 6,8-6,9 с помощью 20% фосфорной кислоты и 1,0 М NaOH. Добавляли 3 об. (300 мл) 2-МеТНФ, затем смесь нагревали до 45°C для достижения разделения фаз и органическую фазу отгоняли до прибл. 300 мл с помощью 2×500 мл азеотропных отгонок THF. 300 мл органического раствора обрабатывали 0,4х (40 г) SilicaThiol и 0,2х (20 г) древесным углем С-941 при 45°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали 2×300 мл THF, затем концентрировали до прибл. 225 мл (3 об. на основе теоретического выхода (ТУ)). Органический раствор нагревали до 45°C и добавляли 975 мл (13 об. на основе ТУ) МЕК и продолжали нагревать до 60°C. Добавляли 105 мл (1,4 об. на основе ТУ) воды и гомогенную смесь охлаждали до 40°C, затем затравливали и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 15°C и фильтровали. Твердые вещества сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°C в токе азота (выход 80%, чистота более 99%).

**Пример 2. Получение *трет*-Бутил-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (A-1a)**



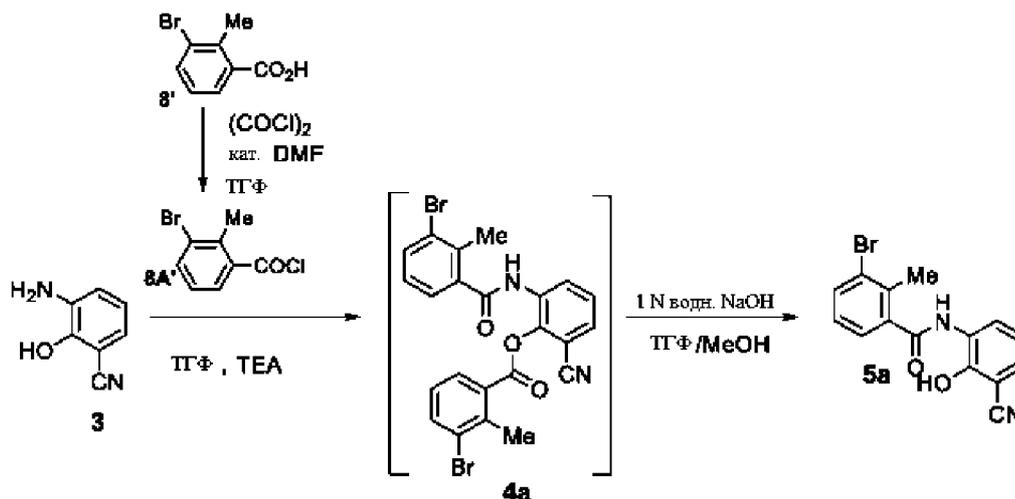
*Стадия 1: 3-Амино-2-гидроксибензонитрил (3).*



Гидросульфит натрия (1,825 кг, 10,5 моль, 2,87 эквив.) частями добавляли в

течение приблизительно 30 минут с использованием внешней ванны со льдом/водой по мере необходимости для поддержания температуры ниже 30°C для раствора 2-гидрокси-3-нитробензонитрила (600 г, 3,66 моль, 1 эквив.) в тетрагидрофуране (6 л) и воде (5,4 л). Смесь перемешивали в течение 30 минут и частями добавляли бикарбонат натрия (752 г, 4,08 мол., 1,12 эквив.) с использованием внешней бани со льдом/водой по мере необходимости для поддержания температуры ниже 22°C. Через 1 час анализ ЖХМС показывал полное превращение в соединение 3. Смесь выливали в делительную воронку и экстрагировали дихлорметаном (6 л). Органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия (4 л). Объединенные органические слои экстрагировали смесью дихлорметана (1,5 л) и THF (1,2 л). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток сушили в вакууме при 40°C в течение ночи с получением соединения 3 (338 г, выход 69%) в виде темного твердого вещества.

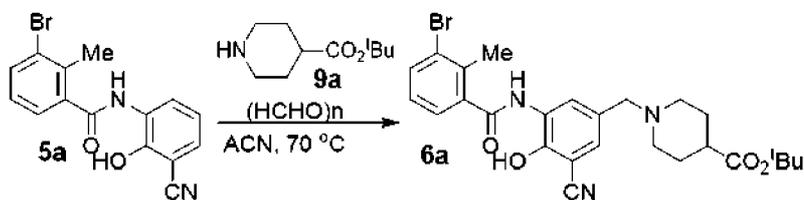
*Стадия 2: 3-Бром-N-(3-циано-2-гидроксифенил)-2-метилбензамид (5a).*



Две реакции одинакового масштаба проводили параллельно. Добавляли диметилформамид (18 л), а затем по каплям добавляли оксалилхлорид (860 мл, 10,12 мол., 2,14 эквив.) к взвеси 3-бром-2-метилбензойной кислоты (2,1 кг, 9,4 мол., 2,1 эквив.) и безводного тетрагидрофурана (8 л) при такой скорости, чтобы температура не превышала 25 °C. Реакционные смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, аликвоту анализировали с помощью 1Н ЯМР и определяли, что реакция завершена. Реакционные смеси концентрировали отдельно до масел и каждое из них переносили в отдельные колбы объемом 50 л с безводным тетрагидрофураном (3 л). В каждую реакцию колбу объемом 50 л через канюлю добавляли раствор соединения 3 (600 г, 4,47 моль, 1 эквив) в безводном тетрагидрофуране (4 л). В каждую колбу в течение 1 часа добавляли триэтиламин (2,0 л, 14,16 мол., 3 эквив.) с использованием внешней ванны со

льдом/водой для поддержания температуры ниже 25°C. Реакционные смеси перемешивали в течение 1 часа и аликвоту каждой из них анализировали с помощью ВЭЖХ, чтобы показать завершение реакции с получением 3 основных продуктов (моно-, ди- и тризамещенных). Водный раствор бикарбоната натрия (540 г, 2,93 мол., 0,63 эквив.) в воде (18 л) добавляли к каждой из реакционных смесей и смесь перемешивали всю ночь. Полученные взвеси фильтровали на той же воронке, твердые вещества промывали водой (2×5 л) и сушили на фильтре в течение 6 часов под потоком азота с получением смеси соединений 4 (вес во влажном состоянии 6,2 кг). Влажный осадок на фильтре делили пополам (по 3,1 кг), загружали в две отдельные колбы объемом 50 л и переводили во взвесь в THF (12 л) и 1 н гидроксиде натрия (5,5 л). Смесь перемешивали всю ночь, и анализ показывал, что все ди- и тризамещенные соединения были гидролизованы до соединения 5. Добавляли 1 н HCl (5,5 л) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Полученные твердые вещества фильтровали и промывали водой (2×4 л) и гептаном (2×4 л). Твердые вещества сушили на фильтре в течение ночи, а затем в вакууме при 40°C в течение ночи с получением соединения 5 (2064 г, выход 70%) в виде светло-серого твердого вещества.

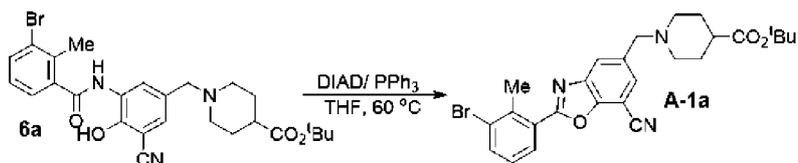
*Стадия 3: трет-Бутил-1-(3-(3-бром-2-метилбензамидо)-5-циано-4-гидроксibenзил)пиперидин-4-карбоксилат (6a).*



Две реакции одинакового масштаба проводили параллельно. Параформальдегид (107 г, 3,59 мол., 1,15 эквив.) и трет-бутил-пиперидин-4-карбоксилат (663 г, 3,59 мол., 1,15 эквив.) последовательно добавляли к раствору соединения 5 (1032 г, 3,12 мол., 1 эквив.) в ацетонитриле (8 л) в каждой колбе. Две реакционные смеси нагревали при 70°C в течение 3 часов, аликвоту анализировали с помощью ВЭЖХ и определяли, что реакция завершена. Реакционные смеси охлаждали до комнатной температуры всю ночь и полученные твердые вещества фильтровали вместе, промывали ацетонитрилом (2×2 л) и сушили под потоком азота на фильтре с получением соединения 6 (3194 г, выход 97%) в виде почти белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,03 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,31 (ушир. с, 2H), 2,89 (ушир. с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 4H), 1,39 (с, 9H). ЖХМС, C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> рассчитано 528,1, получено 528,2

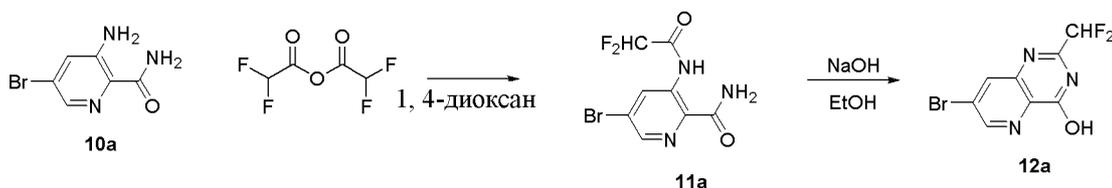
*Стадия 4: трет-Бутил-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-*

ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (A-1a).



Диизопропилазодикарбоксилат (1012 г, 5,01 моль, 1,65 эквив) добавляли тремя частями (прибл. 340 г каждая) к раствору соединения 6 (1597 г, 3,02 моль, 1 эквив) и трифенилфосфина (1312 г, 5,01, 1,65 эквив) в тетрагидрофуране (10,5 л) в каждой колбе, что приводило к экзотерме от 17°C до 40°C. Затем реакционные смеси нагревали при 66°C в течение 5 часов, после чего по данным ЖХМС реакция была завершена. После охлаждения в течение ночи до комнатной температуры каждый из помутневших растворов осветляли отдельно через слой целита (прибл. 3 дюйма на воронке из фриттованного стекла объемом 6 л) с промыванием целита THF (2×2 л). Фильтраты концентрировали отдельно при пониженном давлении. К каждому из остатков добавляли этанол (4 л) и смеси повторно концентрировали при пониженном давлении. Остатки суспендировали в этаноле (8 л), нагревали при 40°C в течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Смеси фильтровали на той же воронке и твердые вещества промывали этанолом (2×3 л), а затем сушили на фильтре под потоком азота в течение ночи. Твердые вещества сушили в вакууме при 40°C всю ночь с получением соединения 7 (2526 г, выход 82%) в виде почти белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (дд, J=7,9, 1,3 Гц, 2H), 7,93 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,76 (м, 2,80-2,71, 2H), 2,20 (тт, J=11,1, 3,8 Гц, 1H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 2H), 1,40 (с, 9H). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=510,1 и 512,1; получено: 510,0 и 512,0.

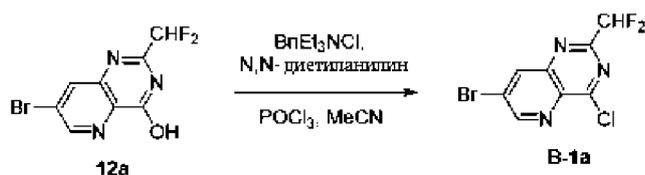
**Пример 3. Получение 7-бром-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (12a)**



В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л, оснащенную механической мешалкой, добавляли 3-амино-5-бромпиринамид (10a) (100 г, 444 ммоль), 2,2-дифторуксусный ангидрид (73 мл, 569 ммоль) и 2 об. 1,4-диоксана (200 мл). После добавления раствор нагревали от прибл. 22°C до 50°C, затем продолжали нагревать до

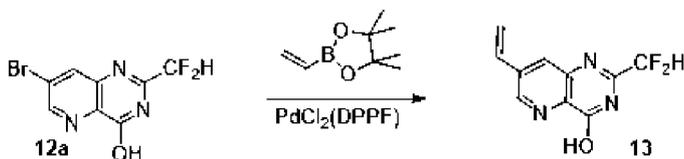
60°C с помощью внешнего нагревательного кожуха и перемешивали. Реакцию завершали через 1,5 ч. Далее смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение 3 ч и помещали в ледяную баню. Охлажденный раствор гасили добавлением воды (400 мл) и взвесь перемешивали в течение около 1 ч. Осадок фильтровали и сушили на фильтре средней пористости в течение ночи. Выделенный материал использовали без дополнительной очистки. Затем неочищенное твердое вещество обрабатывали гидроксидом натрия (40 г, 979 ммоль) в этаноле (500 мл) и нагревали до 85°C в течение 2 ч. После определения завершения с помощью ВЭЖХ реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Далее смесь дополнительно охлаждали в ледяной бане и нейтрализовали 12 н хлористоводородной кислотой. Добавляли воду (500 мл) и охлажденную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Осадок фильтровали и сушили под вакуумом на воронке с фильтром в течение ночи. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,93-8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48-8,43 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,91-6,67 (т, J=52,9 Гц, 1H).

**Пример 4. 7-бром-4-хлор-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d] пиримидин (B-1a)**



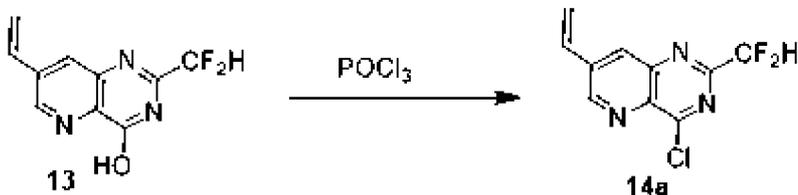
В 3-горлую круглодонную колбу объемом 2 л добавляли 7-бром-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (**12a**) (120 г, 435 ммоль), бензилтриэтиламмония хлорид (198 г, 869 ммоль) и N, N-диэтиланилин (104 мл, 652 ммоль) в ацетонитриле (500 мл). Оксихлорид фосфора (122 мл, 1304 ммоль) по каплям добавляли к смеси *через* капельную воронку в течение 20 мин. Во время добавления температура раствора увеличилась с 15°C до 29°C. После завершения добавления раствор нагревали до 75°C в течение около 1 ч и считали его готовым с помощью ЖХМС и ВЭЖХ. Затем реакционную смесь переносили *через* канюлю в холодную воду объемом 1 л, поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. При добавлении образовались желтые твердые вещества и суспензию оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Осадок фильтровали, промывали гептаном (400 мл) и сушили на воронке с фильтром под вакуумом/азотом в течение 3 ч. Затем твердые вещества переносили для сушки в вакуумный сушильный шкаф при 35°C в течение 72 ч (112 г, выделено 88%, 98,5% по ЛСАР). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,93-8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48-8,43 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,91-6,67 (т, J=52,9 Гц, 1H); ЖХ-МС рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=510,1 и 512,1; получено: 510,0 и 512,0.

**Пример 5. 2-(Дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (13)**



В реактор объемом 100 л загружали 7-бром-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (**12a**) (7 кг, 27,3 мол.), этанол (31,5 л), H<sub>2</sub>O (31,5 л), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,3 кг, 81,9 мол.), PdCl<sub>2</sub>(DPPF) (700 г, 1,0 мол.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (5,5 кг, 35,5 мол.). Смесь нагревали до 80-85°C в течение 35 часов, пока исходный материал не был израсходован согласно анализу ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали и фильтровали через целит. Целит промывали минимальным количеством этилацетата и добавляли к фильтрату. К смеси добавляли HCl (36%, 10 л) для доведения pH до 2-3. Органический слой отделяли и водный слой промывали этилацетатом (3x 30 л). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (20 л). Органический слой выпаривали досуха и добавляли петролейный эфир (10 л). Полученные твердые вещества фильтровали и сушили на воронке с получением 2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (**13**) (2,8 кг, 50%, 97% по LCAP) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 13,28 (1H, с), 8,99 (1H, д, J=2 Гц), 8,25 (1H, д, J=2 Гц), 6,83 (1H, т, J= 53 Гц), 6,90~6,98 (1H, м), 6,30 (1H, д, J= 17,6 Гц), 5,65 (1H, д, J=11,2 Гц) м. д.

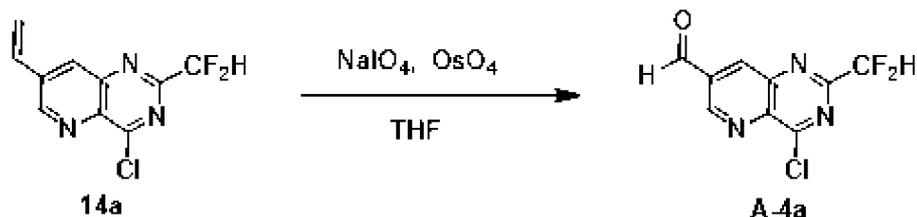
#### Пример 6. 4-хлор-2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин (**14a**)



В реактор объемом 20 л загружали 2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (**13**), а затем толуол (7 л). Медленно загружали POCl<sub>3</sub> (1,5 кг, 9,5 мол.), а затем N, N-диметиланилин (1,4 кг, 9,5 мол.). Далее смесь нагревали до 130°C в течение 3 часов и по результатам ВЭЖХ считали, что реакция завершена. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в ледяную воду (6 л). Добавляли этилацетат и смесь взбалтывали в течение 1 ч. Органический слой отделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (4,0 л). После объединения органические слои промывали солевым раствором (5 л). Органический слой концентрировали до масла и разбавляли дихлорметаном (0,5 л). Затем материал пропускали через силикагелевую пробку и элюировали этилацетатом/гексанами (1:5, 30 л). Фракцию, содержащую продукт, концентрировали с получением продукта 4-хлор-2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидина (**14a**) (1,7 кг, выход 82%, 99% по LCAP) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 9,84 (1H, с), 8,68 (1H, с), 7,15 (1H, т, J=53 Гц), 7,02-7,14 (1H, м),

6,51 (1H, д, J=17,6 Гц), 5,81 (1H, д, J=11,2 Гц).

**Пример 7. 4-хлор-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегид (А-4а)**



В реактор объемом 50 л загружали тетрагидрофуран (10 л), H<sub>2</sub>O (6 л) и NaIO<sub>4</sub> (3,0 кг, 14 мол.). Смесь затем охлаждали до 5-10°C и добавляли 2,6 диметилпиридин (749 г, 7,0 мол.), а затем OsO<sub>4</sub> (9 г, 35 ммоль). Затем медленно добавляли раствор 4-хлор-2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидина (**14а**) (1,2 кг, 3,5 мол.) в THF (14 л) в течение 2 ч, поддерживая температуру от 10 до 15°C. Затем смесь взбалтывали при таком диапазоне в течение 4 ч и по результатам ВЭЖХ считали, что реакция завершена. Далее в сосуд загружали этилацетат (15 л) и смесь фильтровали с удалением нерастворимого материала. Смесь промывали солевым раствором (10 л) и органический слой концентрировали с получением коричневого масла. Затем к полученному маслу добавляли петролейный эфир (2 л) и смесь взбалтывали в течение ночи, после чего неочищенный продукт осаждался. Твердые вещества собирали путем фильтрации и затем растирали с МТВЕ (5 л) в течение 2 ч при 50°C. Смесь фильтровали с получением готового продукта 4-хлор-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида (**А-4а**) в виде желтого твердого вещества (650 г, 54%, 98% по LСАР). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 10,42 (1H, с), 9,61 (1H, с), 8,91 (1H, с), 6,79 (1H, т, J=53 Гц).

**Пример 8. Получение кристаллического свободного основания формы I (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (форма I соединения по формуле 1)**

*Методика выполнения 1:* соединение по формуле 1 растворяли при 40°C в THF (5 об.) при перемешивании. Затем образец охлаждали до 32°C, при этой температуре добавляли затравки свободной формы в виде формы I (прибл. 5% вес/вес). Добавляли MEK:H<sub>2</sub>O (11:2, 1 об.) и образец охлаждали до 5°C при 0,1°C/мин с перемешиванием. Прогнозируемый выход: 90%.

*Методика выполнения 2:* соединение по формуле 1 растворяли при 40°C в THF (5 об.) при перемешивании. Добавляли MEK:H<sub>2</sub>O (11:2, 0,7 об.) и затравки свободной формы в виде формы I (прибл. 5% вес/вес). Добавляли MEK:H<sub>2</sub>O (11:2, 0,3 об.) и образец охлаждали до 5°C при 0,1°C/мин при перемешивании. Прогнозируемый выход: 90%

Свободная форма в виде формы I была кристаллической по данным XRPD. <sup>1</sup>H-ЯМР соответствует предложенной структуре без признаков остаточных растворителей. Анализ чистоты ВЭЖХ показывал, что чистота материала составляла 96,8%. Термический анализ показывал потерю 3,49% вес/вес в диапазоне от 30°C до 95°C, что соответствует 1,5 моль. экв. воды, с предположением, что материал, вероятно, является сесквигидратом. Разложение происходило при 275°C. Потерю воды наблюдали в ДСК при 34,9°C (эндотермическая), за которой последовало эндотермическое плавление при 160,6°C. После потери материала образец также анализировали с помощью XRPD и обнаружили, что он не изменился. Кроме того, XRPD оставалась неизменной после статического хранения в течение 7 суток при повышенной температуре и условиях относительной влажности.

**Таблица 1. Данные о пиках XRPD для формы I соединения по формуле 1**

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
6,96	47,3
8,54	63,9
9,97	52,4
14,61	100
15,18	72,9
15,76	62,7
17,19	87,3
20,06	92,8
21,07	45,8
23,94	49,1
24,77	73,2
26,14	72,9
28,14	28,3
29,56	28,3
30,25	25,6
10,55	33,1

**Пример 9. Получение кристаллического свободного основания формы II (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (форма II соединения по формуле 1)**

соединение по формуле 1 (50 мг) растворяли в МЕК (20 об., 1 мл) при 50°C. К образцу добавляли 1 моль. экв. противоиона L-аргинина и H<sub>2</sub>O (5% вес/вес, 100 мкл).

Затем образцы охлаждали от 50°C до 5°C со скоростью 0,1°C/мин. Суспензии выделяли с помощью трубчатого фильтра и анализировали с помощью XRPD. Материал представляет собой кристаллический образец (чистота 99,0%) и <sup>1</sup>H-ЯМР соответствовал предложенной структуре. Анализ ТГА показывал потерю 4,68% вес/вес от 30°C до 100°C, что соответствует 2,1 мол. экв. воды. ДСК содержала эндотерму при 75,8°C (153 Дж/г), эндотерму при 165,2°C (41 Дж/г) и эндотермическое плавление при 205,9°C (27 Дж/г).

**Таблица 2. Данные о пиках XRPD для формы II соединения по формуле 1**

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
8,5	100
15,0	89,2
15,7	95,5
17,0	74,8
18,6	82
20,2	94,1
20,5	91,9
21,7	81,1
25,5	82,9
26,7	79,3

**Пример 10. Получение соли метансульфоновой кислоты (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соль метансульфоновой кислоты соединения по формуле 1)**

соединение по формуле 1 (500 мг) обрабатывали МЕК (10 мл, 20 об.) при 50°C. Добавляли метансульфоновую кислоту (1 мол. экв. из 1 М исходного раствора в THF). К полученной суспензии добавляли воду (5% вес/вес). Суспензию медленно охлаждали до 5°C при 0,1°C/мин. Маточный раствор сливали, оставляя порошок по бокам флакона и липкое твердое вещество в центре флакона. Оба вещества анализировали методом XRPD. Липкое твердое вещество выделяли в виде формы III и <sup>1</sup>H-ЯМР соответствовало предложенной структуре, при этом присутствовал 1 моль. экв. метансульфоновой кислоты.

ТГА соли метансульфоновой кислоты формы III соединения по формуле 1 показывала потерю 4,51% вес/вес от 27°C до 140°C, что соответствует приблизительно 2 мол. экв. воды. Материал также анализировали методом Карла Фишера, который показывал, что материал содержит 5,8% (приблизительно 2 мол. экв.) воды. ДСК содержала широкое эндотермическое явление от 30°C до 130°C, которое, вероятно,

связано с потерей растворителя. ДСК соли метансульфоновой кислоты формы III соединения по формуле 1 также показывала явление эндотермического плавления при 179,3°C. Образец визуально оценивали с помощью PLM и SEM и обнаружили, что он состоит из агломерированных частиц. Материал был очень гигроскопичным, с поглощением веса 19,5% вес/вес от 0 до 90% RH. Анализ XRPD после эксперимента GVS показывал, что материал остался неизменным.

Анализ XRPD после статического хранения соли метансульфоновой кислоты формы III соединения по формуле 1 при 25°C/97% RH и 40°C/75% RH в течение 5 суток показывал, что материал оставался неизменным, тем не менее, при обоих условиях наблюдали потерю кристалличности. Было установлено, что чистота соли метансульфоновой кислоты формы III соединения по формуле 1 составляла 99,4% по ВЭЖХ.

Соль метансульфоновой кислоты (20 мг) обрабатывали растворителем (20 об.) и выдерживали (к. т.-50°C, 4 ч) в течение 3 суток. Затем образцы анализировали с помощью XRPD. С целью улучшения кристалличности увеличившейся соли метансульфоновой кислоты материал подвергали выдерживанию в течение 72 ч в различных растворителях. Небольшое улучшение кристалличности наблюдали при выдерживании в 2-пропанол, этилацетате и трет-бутилметиловом эфире. Примечательно, что полное растворение наблюдали в этаноле и воде, а анализ XRPD для этих образцов не проводили.

**Таблица 3. Данные о пиках XRPD для соли метансульфоновой кислоты формы III соединения по формуле 1**

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
5,19	53,5
7,51	69,4
8,25	68,8
8,85	38,4
9,45	39,6
12,43	56,5
11,65	42,6
12,96	58,3
14,04	70,9
17,93	100
17,31	66,7
16,93	72,7

16,57	72,7
15,76	57,7
14,75	48
19,15	62,2
23,55	67
24,53	60,4
25,51	62,2
26,61	61

**Пример А. Анализ связывания PD-1/PD-L1 с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF)**

Анализы проводили в стандартном черном 384-луночном планшете из полистирола с конечным объемом 20 мкл. Ингибиторы сначала последовательно разводили в ДМСО, а затем добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Финальная концентрация ДМСО в анализе составляла 1%. Анализы проводили при 25°C в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4) с 0,05% Tween-20 и 0,1% BSA. Рекомбинантный человеческий белок PD-L1 (19-238) с His-меткой на С-конце может быть приобретен в AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекомбинантный человеческий белок PD-1 (25-167) с Fc-меткой на С-конце может быть приобретен в AcroBiosystems (PD1-H5257). Белки PD-L1 и PD-1 разводили в буфере для анализа и добавляли 10 мкл в лунку планшета. Планшеты центрифугировали и белки предварительно инкубировали с ингибиторами в течение 40 минут. После инкубации добавляли 10 мкл буфера для обнаружения HTRF с добавлением меченого криптом европия антитела к человеческому IgG (PerkinElmer-AD0212), специфичному для Fc, и антитела к His-метке, конъюгированного с аллофикиоцианином от SureLight® (APC, PerkinElmer-AD0059H). После центрифугирования планшет инкубировали при 25°C в течение 60 мин перед считыванием на планшете-ридере PHERAstar FS (соотношение 665 нм/620 нм). Конечные концентрации в анализе составляли 3 нМ PD1, 10 нМ PD-L1, 1 нМ антитела к человеческому IgG, меченого европием, и 20 нМ антитела к His-метке с аллофикиоцианином. Определение IC<sub>50</sub> выполняли путем подбора кривой процентной контрольной активности по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

**Пример В. Анализ с помощью Src гомологической домен-содержащей фосфатазы 2 (SHP)**

Клетки U2OS/PD-L1 (DiscoverX Corporation) поддерживали в среде Мак-Коя 5А с добавлением 10% FBS, 0,25 мкг/мл пурамицина. После удаления культуральной среды

клеточную среду заменяли средой для количественного определения (среда RPMI1640 с 1% FBS). Затем клетки U2OS/PD-L1 добавляли в 384-луночный черный планшет для анализа с прозрачным дном (планшеты для культур тканей CELLCOAT®, Greiner Bio-One) из расчета 5000 клеток на лунку в 20 мкл среды для количественного определения. Тестируемые соединения получали последовательным разведением в ДМСО, и 125 нл соединения сначала переносили в 384-луночный планшет REMP (ThermoFisher) с помощью устройства для обработки жидкости ECHO (Labcyte) с последующим добавлением 27,5 мкл среды для количественного определения. Соединения 5 мкл/лунка в среде для количественного определения переносили в планшет для клеток с 0,05% ДМСО в конечном анализе при 0,25 мкМ. Клетки Jurkat-PD-1-SHP (DiscoverX Corporation) культивировали в среде RPMI1640 с добавлением 10% FBS, 250 мкг/мл гигромицина В, 500 мкг/мл G418. После замены культуральной среды на среду для количественного определения в каждую лунку вносили 5000 клеток Jurkat-PD-1-SHP по 20 мкл. Аналитический планшет инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 2 часов перед добавлением 2,5 мкл реагента 1 PathHunter (DiscoverX Corporation) в каждую лунку. Планшет для анализа встряхивали в течение 1 мин при 350 об./мин в темноте с последующим добавлением 10 мкл реагента 2 PathHunter (DiscoverX Corporation). Хемилюминесцентный сигнал регистрировали с помощью ридера TopCount (Perkin Elmer) после инкубации при комнатной температуре в течение 1 часа. Лунки с ДМСО использовали в качестве положительных контролей, а лунки, не содержащие клеток, использовали в качестве отрицательных контролей. Определение IC<sub>50</sub> выполняли путем подбора кривой процента контрольной активности по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

#### **Пример С. Анализ с помощью ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT)**

Клетки PD-L1 аAPC/CHO-K1 (Promega) поддерживали в среде F-12 с добавлением 10% FBS, 200 мкг/мл гигромицина В, 250 мкг/мл генетицина (G418). Эффекторные клетки Jurkat-PD-1-NFAT (Promega) культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS, 100 мкг/мл гигромицина В, 500 мкг/мл G418. Среду культуры клеток PD-L1 аAPC/CHO-K1 сначала заменяли средой для количественного определения (среда RPMI1640 с 1% FBS). Затем клетки PD-L1 аAPC/CHO-K1 добавляли в белый 384-луночный планшет для анализа с белым прозрачным дном (планшеты для культур тканей CELLCOAT®, Greiner Bio-One) из расчета 8000 на лунку в 10 мкл среды для количественного определения. Тестируемые соединения получали последовательным разведением в ДМСО, и 0,8 мкл

тестируемых соединений в ДМСО сначала переносили в 384-луночный планшет REMB (Thermofisher) с помощью PlateMate Plus (Thermofisher) с последующим добавлением 50 мкл среды для пластинчатых разводов. 5 мкл соединений в среде для количественного определения переносили в клетки с 0,4% ДМСО в заключительном анализе при 2 мкМ. После удаления культуральной среды в каждую лунку вносили 10 000 эффекторных клеток Jurkat-PD-1-NFAT в 5 мкл среды для количественного определения. Аналитический планшет инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 часов. После того, как аналитический планшет уравнивали до комнатной температуры в течение 15 минут, добавляли 20 мкл/лунка реагента Bio-Glo™ (Promega). После 8 минут инкубации при комнатной температуре люминесценцию считывали с помощью микропланшета-ридера Pherastar (BMG Labtech). Кратность индукции (FOI) рассчитывали на основе отношения люминесценции, приведенной к лункам ДМСО в каждом аналитическом планшете. О максимальном проценте индукции сообщали на основании соотношения между наибольшим значением FOI каждого соединения и максимальным значением FOI контрольного соединения в каждом аналитическом планшете. Лунки с ДМСО служили в качестве отрицательного контроля, а лунки, содержащие контрольное соединение с наибольшим FOI, использовали в качестве положительного контроля. Определение EC<sub>50</sub> выполняли путем подбора кривой процента контрольной активности по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

#### **Пример D. Анализ интернализации цельной крови PD-L1**

Для определения интернализации PD-L1 в цельной крови человека нормальную кровь человека (Biological Specialty Corp, Колмар, Пенсильвания) инкубировали в присутствии или отсутствии диапазона концентраций тестируемых соединений и 1 нг/мл человеческого интерферона  $\gamma$  (R&D Systems Inc., Миннеаполис, Миннесота) в 96-луночном 2-мл блоке анализа (Corning, Корнинг, Нью-Йорк) в течение 18-20 часов при 37°C. Затем кровь окрашивали с помощью PD-L1 (M1H1, eBioscience; или BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния), CD14 (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния) в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре. Цельную кровь/эритроциты лизировали/фиксировали (буфер для лизиса BD Biosciences) в течение 5 минут при 37°C в темноте, а затем центрифугировали при 1600 об./мин в течение 5 минут. Клетки ресуспендировали в буфере для окрашивания (BD Bioscience, Сан-Хосе, Калифорния) и переносили в 96-луночные круглодонные планшеты (Corning). Клетки гейтировали по экспрессии CD14<sup>+</sup> (BD Biosciences) и PD-L1 по средней интенсивности флуоресценции (MFI) (BD LSRFortessa™ X-20). Определение IC<sub>50</sub> выполняли путем подбора кривой

процента ингибирования соединения сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.0.

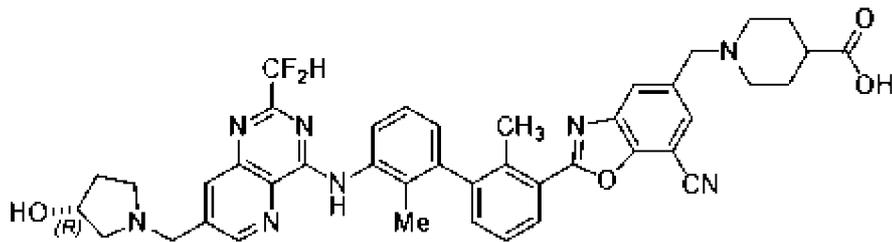
#### **Пример Е. Фармакокинетика *in vivo* у крыс, обезьян и собак**

Для фармакокинетических экспериментов *in vivo* тестируемые соединения вводили самцам крыс линии Спрег-Доули, самцам гончих собак или самцам и самкам яванского макака внутривенно или через желудочный зонд. Для внутривенного приема тестируемые соединения вводили в количестве от 0,5 до 1 мг/кг с использованием состава 10% диметилацетамида (DMAC) в подкисленном физиологическом растворе посредством внутривенного струйного введения для крысы и 5-минутной или 10-минутной внутривенной инфузии для собак и обезьян, соответственно. Для перорального приема тестируемые соединения вводили в количестве от 1,0 до 3,0 мг/кг с использованием 5% DMAC в 0,5% метилцеллюлозе в цитратном буфере (pH 3,5). Образцы крови собирали перед использованием препарата и в различные моменты времени до 24 часов после введения. Все образцы крови собирали с использованием EDTA в качестве антикоагулянта и центрифугировали с получением образцов плазмы крови. Концентрации тестируемых соединений в плазме крови определяли способами ЖХ-МС. Измеренные концентрации в плазме использовали для расчета PK-параметров стандартными некомпартментными способами с использованием программного обеспечения Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin (версия 7.0, Pharsight Corporation). Крысам и обезьянам проводили касетное дозирование до шести тестируемых соединений для получения предварительных PK-параметров.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой по формуле изобретения. Каждая ссылка, в том числе все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения по формуле 1 или его фармацевтически приемлемой соли:



1.

2. Кристаллическая форма по п. 1, причем соединение по формуле 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободное основание соединения по формуле 1.

3. Кристаллическая форма по п. 2, причем свободное основание соединения по формуле 1 представляет собой сесквигидрат.

4. Кристаллическая форма по п. 2 или п. 3, характеризующаяся формой I.

5. Кристаллическая форма по п. 4, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком XRPD в значениях 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранным из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градуса.

6. Кристаллическая форма по п. 4, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками XRPD в значениях 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 7,0, 8,5, 10,0, 10,6, 14,6, 15,2, 15,8, 17,2, 20,1, 21,1, 23,9, 24,8, 26,1, 28,1, 29,6 и 30,2 градуса.

7. Кристаллическая форма по любому из пп. 4-6, характеризующаяся двумя эндотермическим пиками с температурой начала ( $\pm 3$  °C) при 35°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 68°C и температурой начала ( $\pm 3$  °C) при 161°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 169°C на термограмме ДСК.

8. Кристаллическая форма по п. 2, характеризующаяся формой II.

9. Кристаллическая форма по п. 8, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками XRPD в значениях 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 8,5, 15,0, 15,7, 17,0, 18,6, 20,2, 20,5, 21,7, 25,5 и 26,7 градуса.

10. Кристаллическая форма по п. 8 или п. 9, характеризующаяся тремя эндотермическим пиками с максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 76 °C, температурой начала ( $\pm 3$  °C) при 165°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 173 °C, температурой начала ( $\pm 3$  °C) при 206°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 224°C на термограмме ДСК.

11. Кристаллическая форма по п. 1, причем соединение по формуле 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль метансульфоновой кислоты.

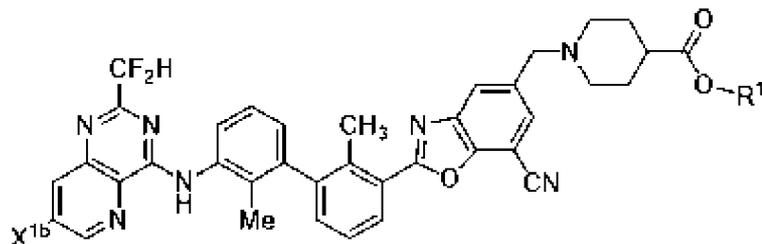
12. Кристаллическая форма по п. 11, характеризующаяся формой III.

13. Кристаллическая форма по п. 11 или п. 12, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками XRPD в значениях 2-тета ( $\pm 0,2$  градуса), выбранными из 5,2, 7,5, 8,2, 8,8, 9,4, 11,6, 12,4, 13,0, 14,0, 14,8, 15,8, 16,6, 16,9, 17,3, 17,9, 19,2, 23,6, 24,5, 25,5 и 26,6 градуса.

14. Кристаллическая форма по любому из пп. 11-13, характеризующаяся двумя эндотермическими пиками с температурой начала ( $\pm 3$  °C) при 30°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 67 °C, температурой начала ( $\pm 3$  °C) при 179°C и максимальной температурой ( $\pm 3$  °C) при 202°C на термограмме ДСК.

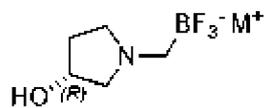
15. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

введение в реакцию соединения по формуле В-2:



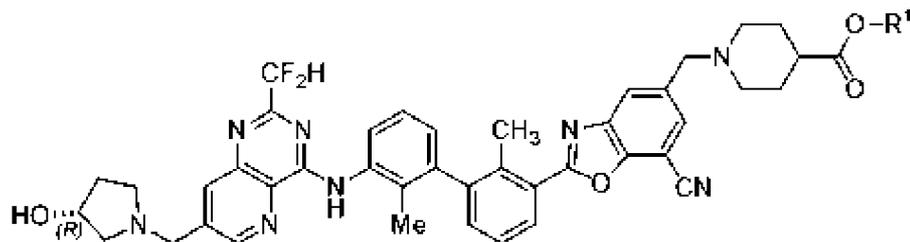
В-2,

или его соли с солью по формуле В-3:



В-3,

где  $M^+$  представляет собой  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  или  $Cs^+$ , в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле А-7:



А-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{1b}$  представляет собой

галоген.

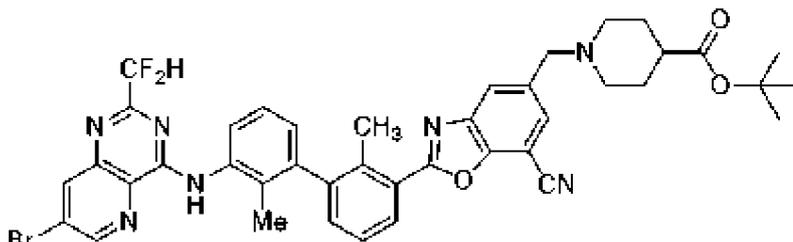
16. Способ по п. 15, в котором  $X^{1b}$  представляет собой бром.

17. Способ по п. 15 или п. 16, в котором катализатор Сузуки представляет собой палладиевый катализатор.

18. Способ по любому из пп. 15-17, в котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле В-2 или его соли с солью по формуле В-3, представляет собой карбонат щелочного металла.

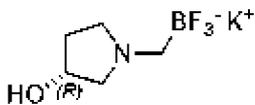
19. Способ по п. 15, причем способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле В-2а:



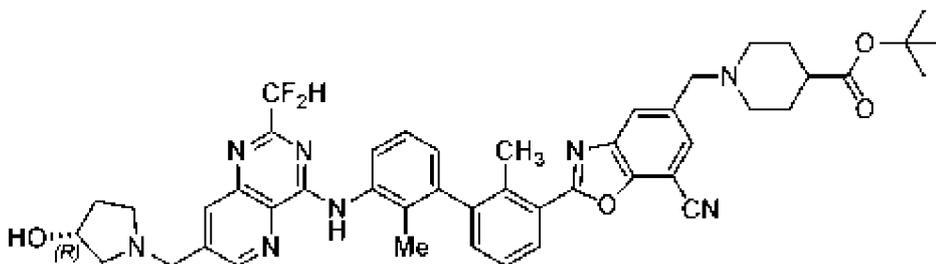
В-2а,

или его соли с солью по формуле В-3а:



В-3а,

в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле А-7а:

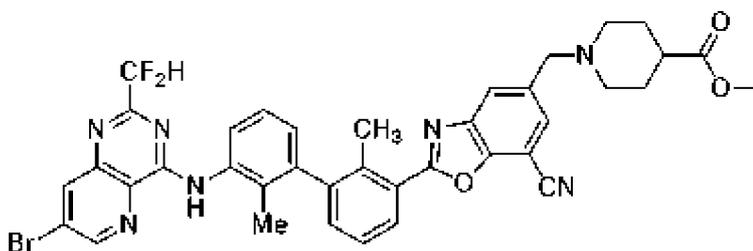


А-7а,

или его соли.

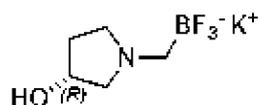
20. Способ по п. 15, причем способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле В-2а':



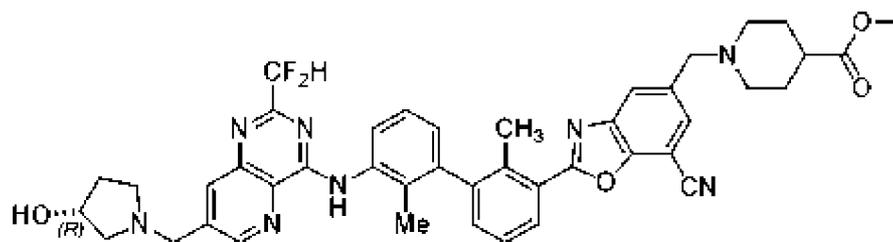
B-2a',

или его соли с солью по формуле B-3a:



B-3a,

в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7a':

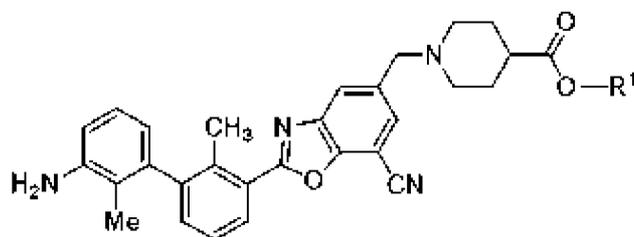


A-7a',

или его соли.

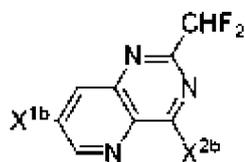
21. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(диформетил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

введение в реакцию соединения по формуле A-3:



A-3,

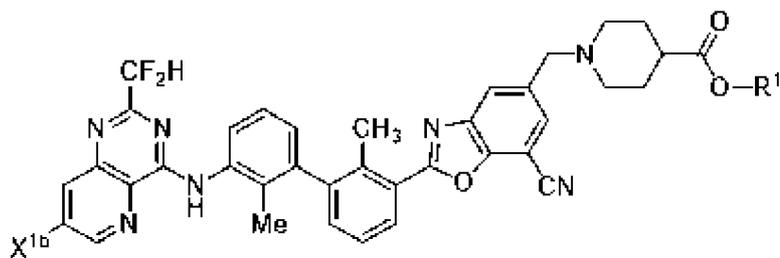
или его соли с соединением по формуле B-1:



B-1,

или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле B-

2:



B-2,

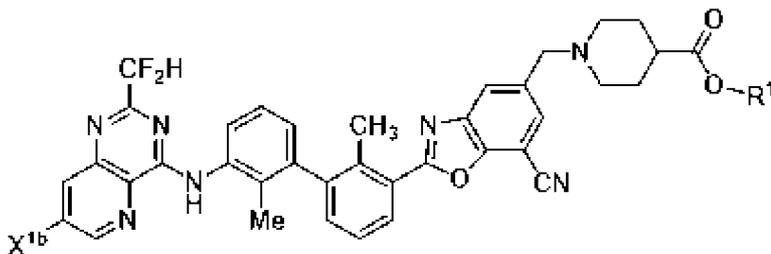
или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и  $X^{1b}$  и  $X^{2b}$  независимо представляют собой галоген.

22. Способ по п. 21, в котором основание, присутствующее при введении в реакцию соединения по формуле A-3 или его соли с соединением по формуле B-1 или его солью, представляет собой карбонат щелочного металла.

23. Способ по п. 21 или п. 22, в котором  $X^{1b}$  представляет собой бром или хлор.

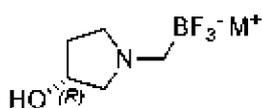
24. Способ по любому из пп. 21-23, причем способ дополнительно предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле B-2:



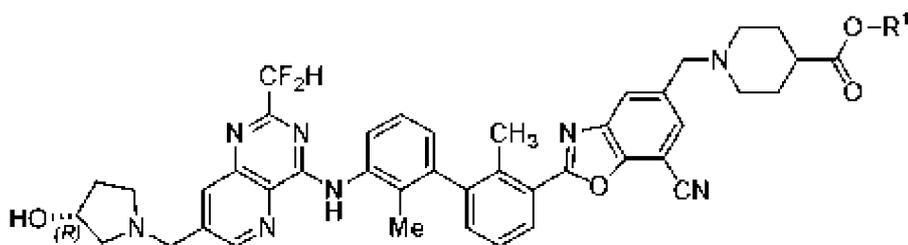
B-2,

или его соли с солью по формуле B-3:



B-3,

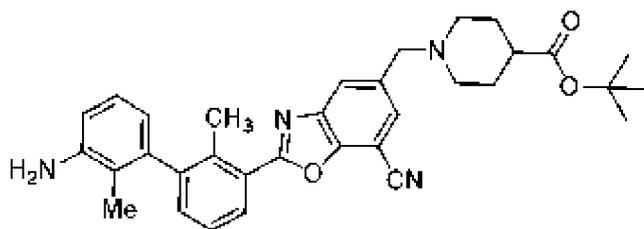
где  $M^+$  представляет собой  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  или  $Cs^+$ , в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-7:



A-7,

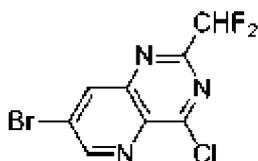
или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил и  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

25. Способ по п. 21, причем способ предусматривает:  
введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



A-3а,

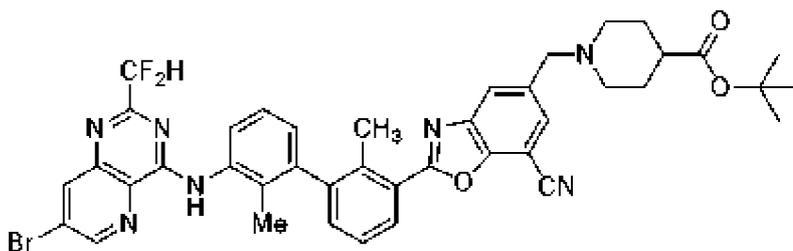
или его соли с соединением по формуле В-1а:



B-1а,

или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-

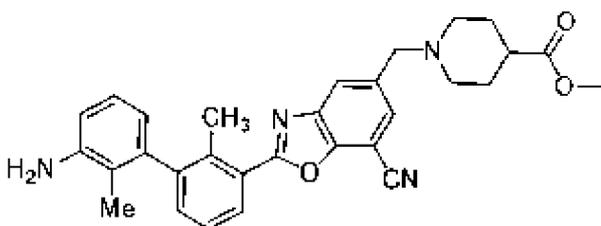
2а:



B-2а,

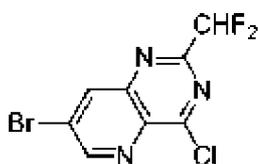
или его соли.

26. Способ по п. 21, причем способ предусматривает:  
введение в реакцию соединения по формуле А-3а':



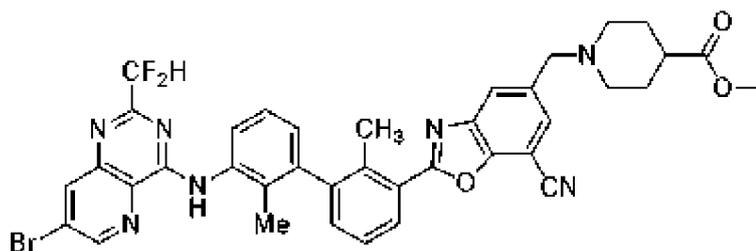
A-3а',

или его соли с соединением по формуле В-1а:



B-1а,

или его соль в присутствии основания с образованием соединения по формуле В-2а':

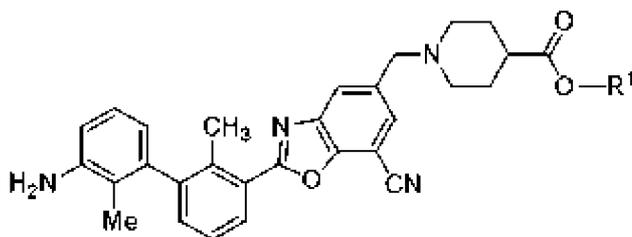


В-2а',

или его соли.

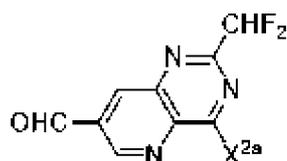
27. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

введение в реакцию соединения по формуле А-3:



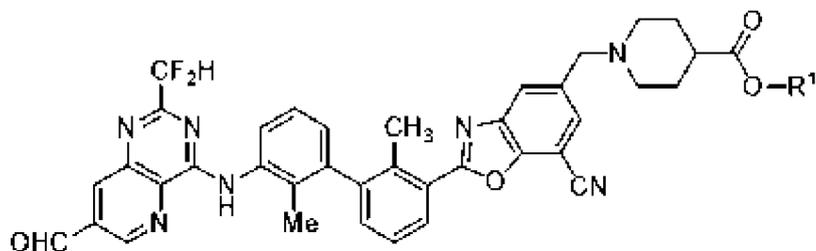
А-3,

или его соли с соединением по формуле А-4:



А-4,

или его соли с образованием соединения по формуле А-5:



А-5,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и X<sup>2a</sup> представляет собой галоген.

28. Способ по п. 27, в котором введение в реакцию соединения по формуле А-3 или

его соли с соединением по формуле А-4 или его солью проводят в присутствии галогенида щелочного металла и основания.

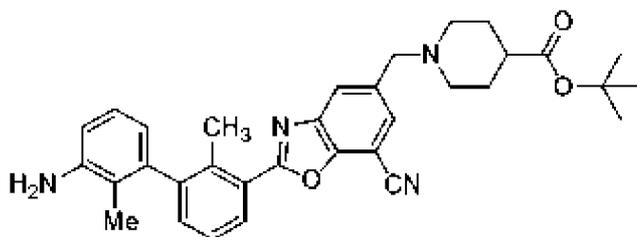
29. Способ по п. 28, в котором галогенид щелочного металла представляет собой бромид щелочного металла.

30. Способ по п. 28 или п. 29, в котором галогенид щелочного металла представляет собой LiBr.

31. Способ по любому из пп. 28-30, в котором основание представляет собой третичный амин.

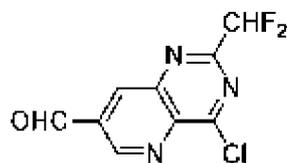
32. Способ по любому из пп. 28-31, в котором основание выбрано из N, N-диизопропиламина, метиламина, диметиламина, триметиламина и этиламина.

33. Способ по п. 27, причем способ предусматривает:  
введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



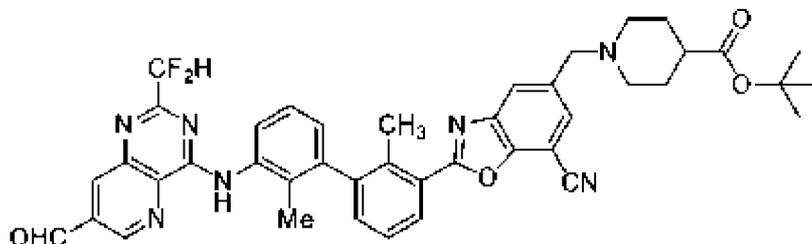
А-3а,

или его соли с соединением по формуле А-4а:



А-4а,

или его солью в присутствии галогенида щелочного металла и основания с образованием соединения по формуле А-5а:

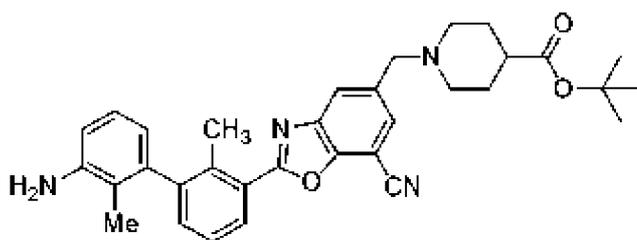


А-5а,

или его соли.

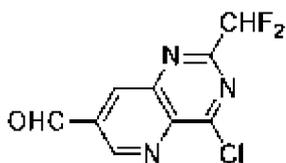
34. Способ по п. 27, причем способ предусматривает:

а) введение в реакцию соединения по формуле А-3а:



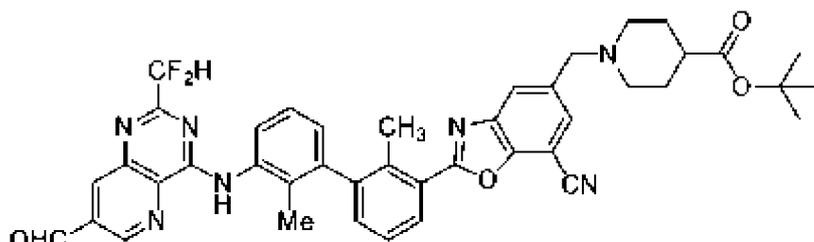
A-3a,

или его соли с соединением по формуле A-4a:



A-4a,

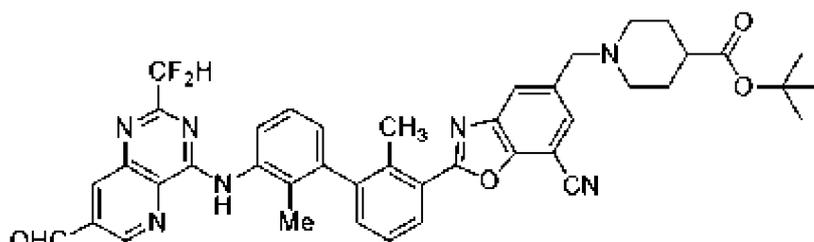
или его солью в присутствии галогенида щелочного металла и основания с образованием соединения по формуле A-5a:



A-5a,

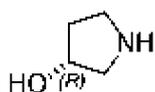
или его соли;

б) введение в реакцию соединения по формуле A-5a:



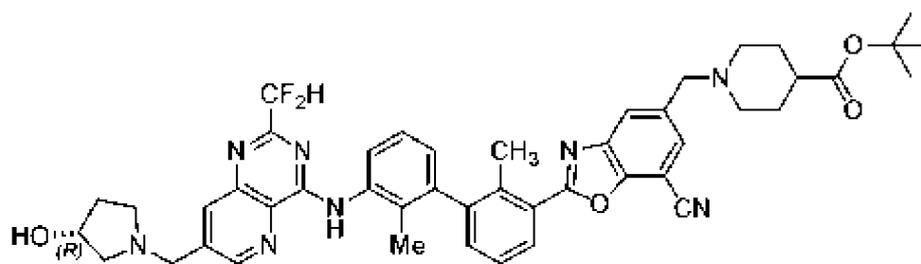
A-5a,

или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

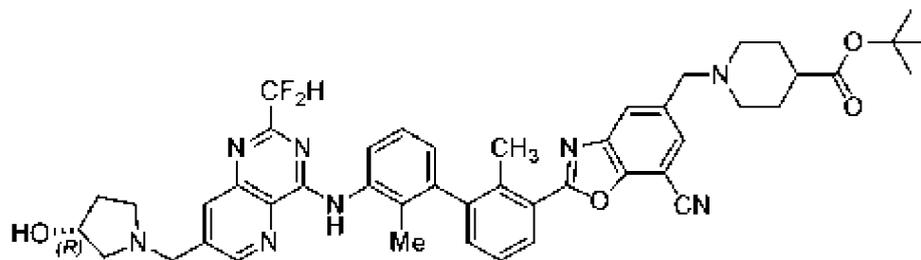
или его солью в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле A-7a:



A-7a,

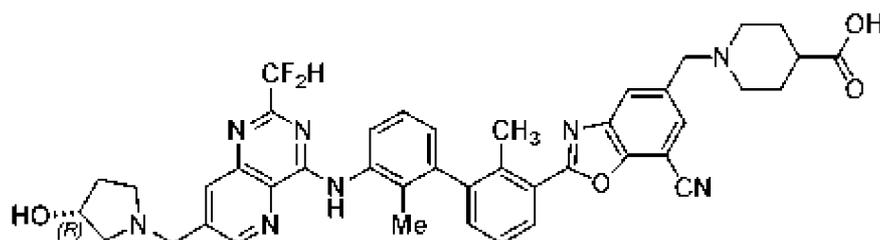
или его соли; и

с) введение в реакцию соединения по формуле A-7a:



A-7a,

или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:

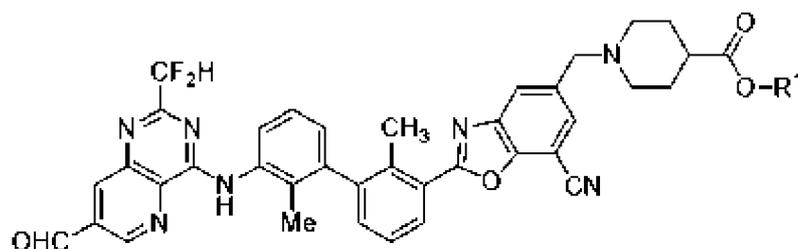


1,

или его соли.

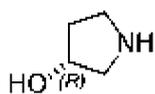
35. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (соединение по формуле 1) или ее соли, предусматривающий:

введение в реакцию соединения по формуле A-5:



A-5,

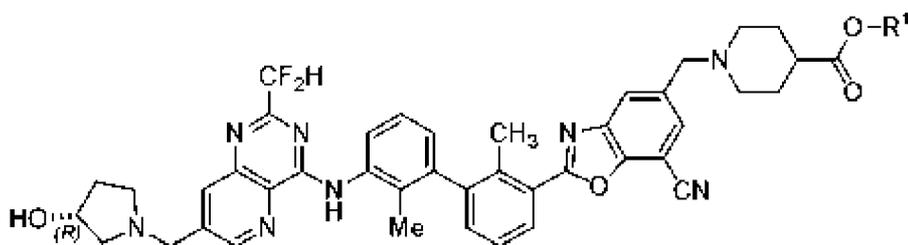
или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

или его соли в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле

A-7:

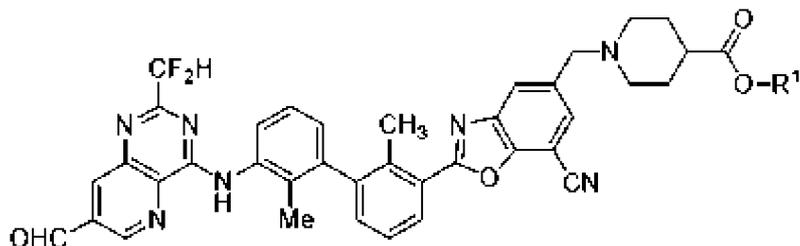


A-7,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

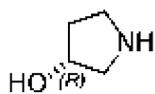
36. Способ по любому из пп. 27-32, причем способ дополнительно предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле A-5:



A-5,

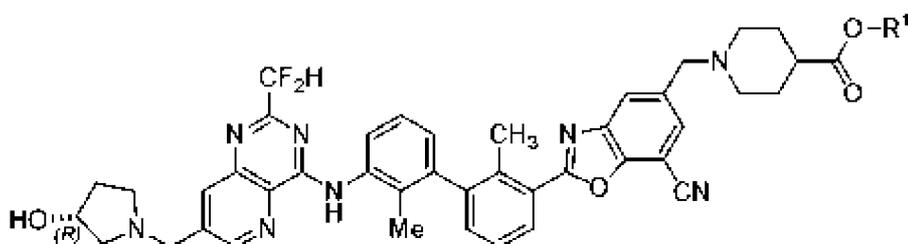
или его соли с соединением по формуле A-6:



A-6,

или его соли в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле

A-7:



A-7,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

37. Способ по п. 35 или п. 36, в котором восстановитель представляет собой

борогидридный восстановитель.

38. Способ по любому из пп. 35-37, в котором восстановитель выбран из  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

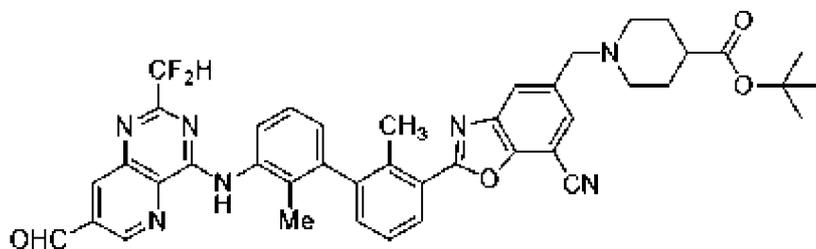
39. Способ по любому из пп. 35-38, в котором введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят в присутствии катализатора.

40. Способ по п. 39, в котором катализатор представляет собой триметилборат.

41. Способ по любому из пп. 35-40, в котором введение в реакцию соединения по формуле А-5 или его соли с соединением по формуле А-6 или его солью проводят в компоненте растворителя, содержащем органонитрил и органогалогенид.

42. Способ по п. 35 или п. 36, причем способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле А-5а:



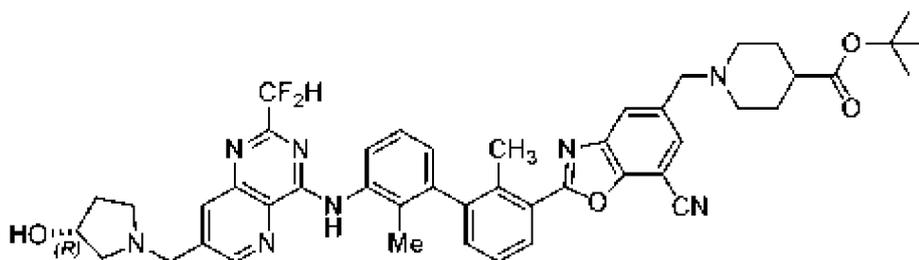
А-5а,

или его соли с соединением по формуле А-6:



А-6,

или его солью в присутствии восстановителя с образованием соединения по формуле А-7а:

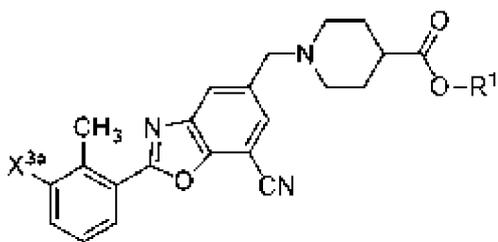


А-7а,

или его соли.

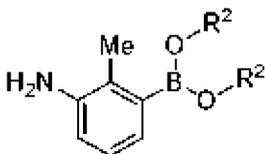
43. Способ по любому из пп. 21-24 и 27-32, в котором соединение по формуле А-3 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле А-1:



A-1,

или его соли с соединением по формуле A-2:



A-2,

или его соль в присутствии катализатора Сузуки и основания, где

$X^{3a}$  представляет собой галоген;

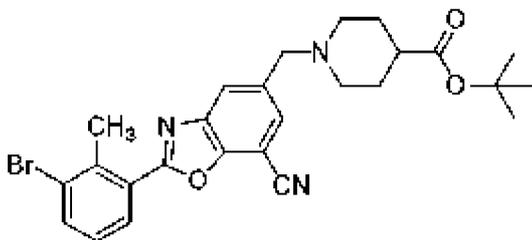
$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и

каждый  $R^2$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила; или

каждый  $R^2$  вместе образует  $C_{2-3}$  алкиленовый линкер, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными  $C_{1-4}$  алкильными группами.

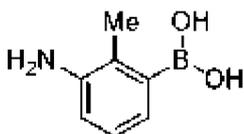
44. Способ по п. 43, причем способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле A-1a:



A-1a,

или его соли с соединением по формуле A-2a:

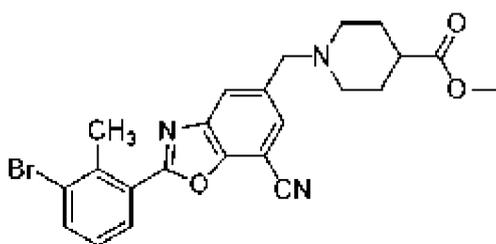


A-2a,

или его соль в присутствии катализатора Сузуки и основания.

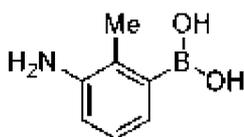
45. Способ по п. 43, причем способ предусматривает:

введение в реакцию соединения по формуле A-1a':



A-1a',

или его соли с соединением по формуле A-2a:

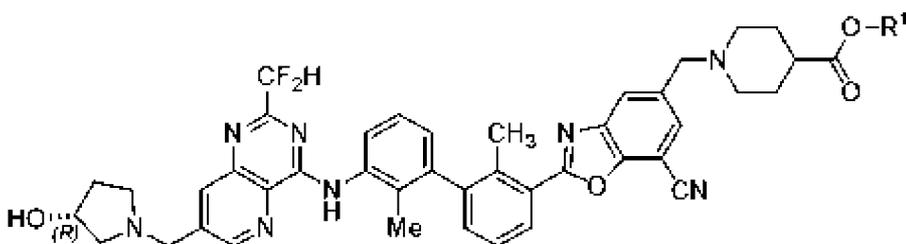


A-2a,

или его солью в присутствии катализатора Сузуки и основания.

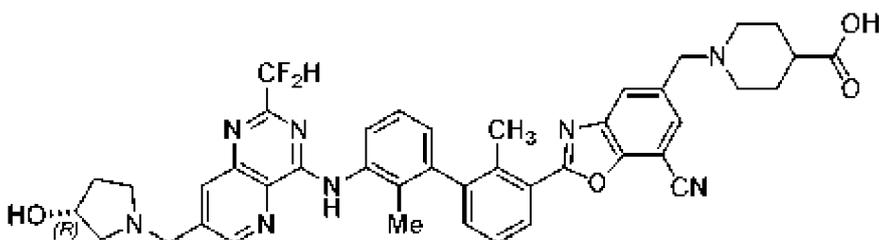
46. Способ по любому из пп. 15-18, 24 и 35-41, в котором соединение по формуле 1 или его соль получают способом, предусматривающим:

превращение соединения по формуле A-7:



A-7,

или его соли в соединении по формуле 1:



1,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

47. Способ по п. 46, в котором превращение соединения по формуле A-7 или его соли в соединении по формуле 1 или его соль предусматривает обработку соединения по формуле A-7 или его соли кислотой Льюиса.

48. Способ по п. 47, в котором кислота Льюиса, присутствующая при превращении соединения по формуле A-7 или его соли, представляет собой йодтриметилсилан.

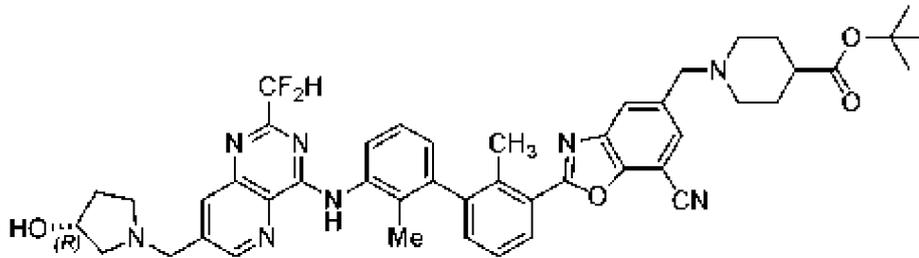
49. Способ по п. 46, в котором превращение соединения по формуле A-7 или его соли в соединении по формуле 1 или его соль предусматривает обработку соединения по

формуле А-7 или его соли основанием.

50. Способ по п. 47, в котором основание, присутствующее при превращении соединения по формуле А-7 или его соли, представляет собой гидроксид натрия.

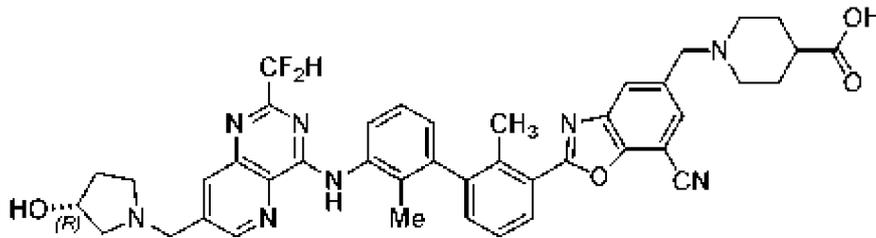
51. Способ по любому из пп. 46-48, в котором соединение по формуле 1 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле А-7а:



А-7а,

или его соли с кислотой Льюиса с образованием соединения по формуле 1:

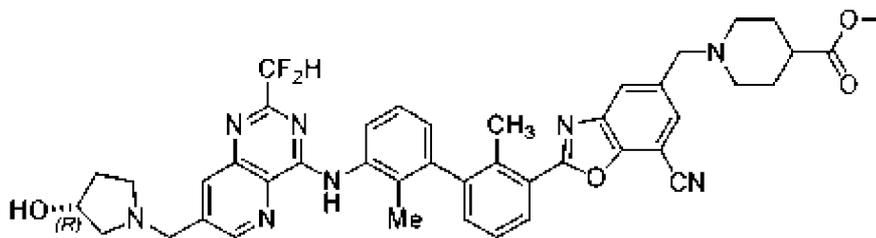


1,

или его соли.

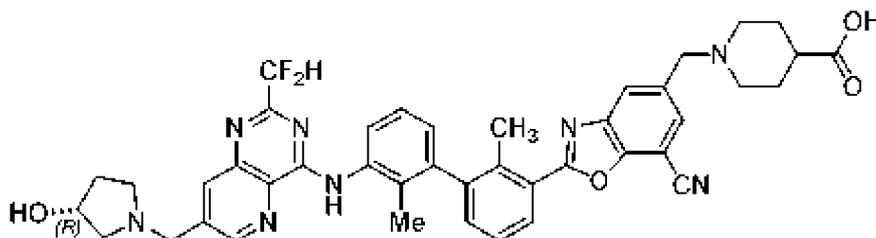
52. Способ по любому из п. 46 и пп. 49-50, в котором соединение по формуле 1 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле А-7а':



А-7а',

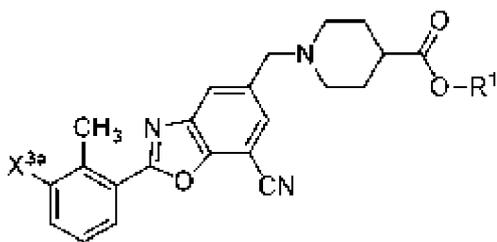
или его соли с основанием с образованием соединения по формуле 1:



1,

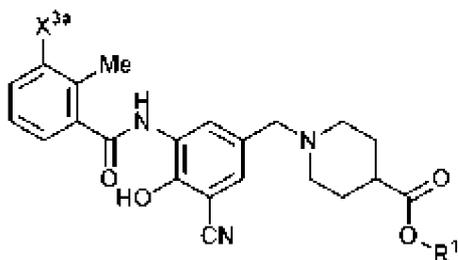
или его соли.

53. Способ получения соединения по формуле A-1:



A-1,

или его соли, предусматривающему: превращение соединения по формуле 6:

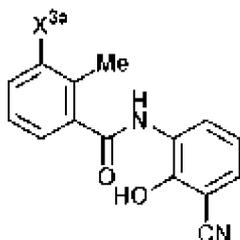


6,

или его соли при условиях окисления с образованием соединения по формуле A-1 или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил и X<sup>3a</sup> представляет собой галоген.

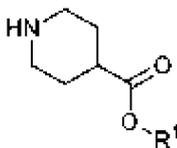
54. Способ по п. 53, в котором соединение по формуле 6 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 5:



5,

или его соли с соединением по формуле 9:

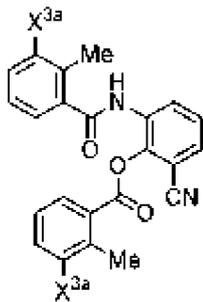


9,

или его солью, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил и параформальдегид; и X<sup>3a</sup> представляет собой галоген.

55. Способ по п. 54, в котором соединение по формуле 5 или его соль получают способом, предусматривающим:

гидролизование соединения по формуле 4:

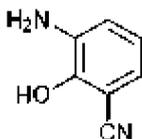


4,

с получением соединения по формуле 5 или его соли, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

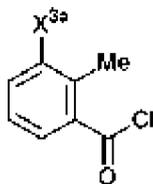
56. Способ по п. 55, в котором соединение по формуле 4 получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 3:



3,

или его соли с соединением по формуле 8А:

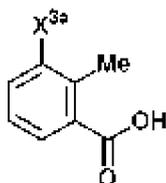


8А,

в присутствии основания, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

57. Способ по п. 56, в котором соединение по формуле 8А получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 8:



8,

или его соли с хлорирующим средством, где  $X^{3a}$  представляет собой галоген.

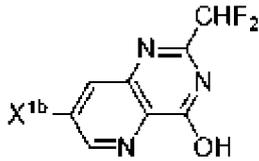
58. Способ по любому из пп. 53-57, в котором  $X^{3a}$  представляет собой бром.

59. Способ по любому из пп. 53-58, в котором  $R^1$  представляет собой трет-бутил.

60. Способ по любому из пп. 31-33, в котором соединение по формуле В-1 или его

соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 12:



12,

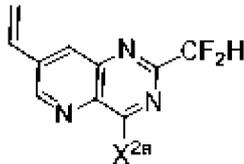
или его соли с галогенирующим средством, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

61. Способ по п. 60, в котором  $X^{1b}$  представляет собой бром.

62. Способ по п. 60 или п. 61, в котором галогенирующее средство представляет собой хлорирующее средство.

63. Способ по любому из пп. 27-32, в котором соединение по формуле А-4 или его соль получают способом, предусматривающим:

окисление соединения по формуле 14:



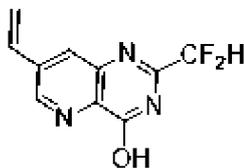
14

или его соли с образованием соединения по формуле А-4, где  $X^{2a}$  представляет собой галоген.

64. Способ по п. 63, в котором  $X^{2a}$  представляет собой хлор.

65. Способ по п. 63 или п. 64, в котором соединение по формуле 14 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 13:

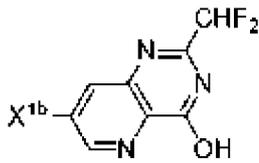


13

или его соли с галогенирующим средством с образованием соединения по формуле 14 или его соли.

66. Способ по п. 65, в котором соединение по формуле 13 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 12:

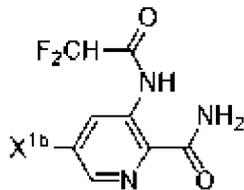


12,

или его соли с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле 13 или его соли, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

67. Способ по п. 66, в котором соединение по формуле 12 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 11:

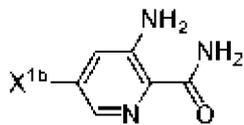


11,

или его соли с основанием, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

68. Способ по п. 67, в котором соединение по формуле 11 или его соль получают способом, предусматривающим:

введение в реакцию соединения по формуле 10:



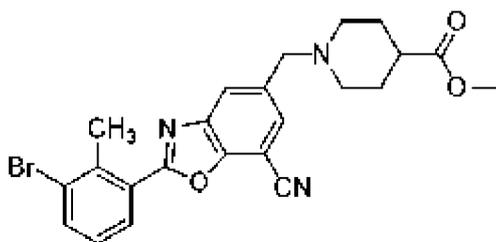
10,

или его соли с 2,2-дифторуксусным ангидридом, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген.

69. Способ по любому из пп. 66-68, в котором  $X^{1b}$  представляет собой бром.

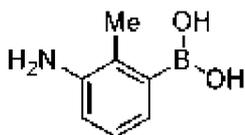
70. Способ получения (R)-1-((7-циано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты или его соли, предусматривающий:

(а) введение в реакцию соединения по формуле A-1a':



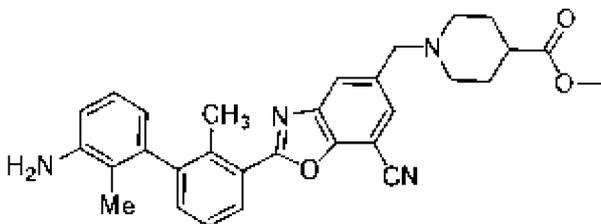
A-1a',

или его соли с соединением по формуле A-2a:



A-2a,

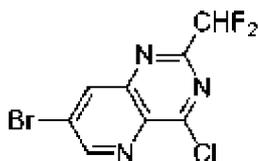
или его солью в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле A-3a':



A-3a',

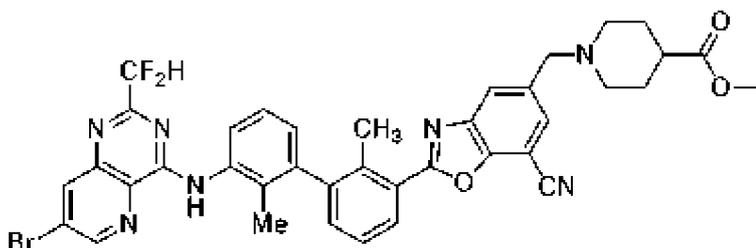
или его соли;

(b) введение в реакцию соединения по формуле A-3a' или его соли с соединением по формуле B-1a:



B-1a,

или его солью в присутствии основания с образованием соединения по формуле B-2a':

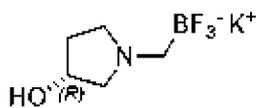


B-2a',

или его соли;

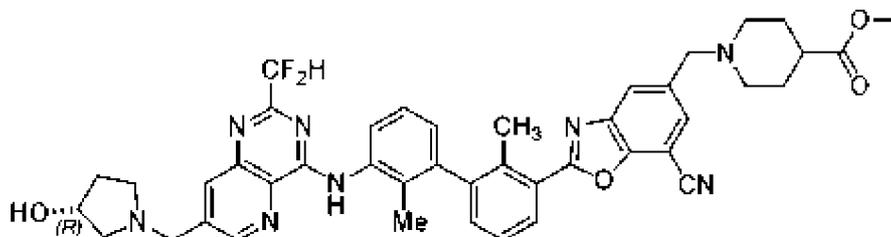
(c) введение в реакцию соединения по формуле B-2a' или его соли с солью по

формуле В-3а:



В-3а,

в присутствии катализатора Сузуки и основания с образованием соединения по формуле А-7а’:



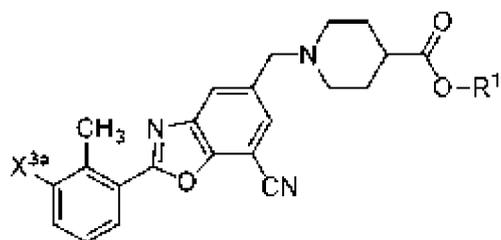
А-7а’,

или его соли; и

(d) снятие защитных групп с соединения по формуле А-7а’ или его соли с образованием (R)-1-((7-циано-2-(3’-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2’-диметил-[1,1’-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты или ее соли.

71. Соединение, выбранное из:

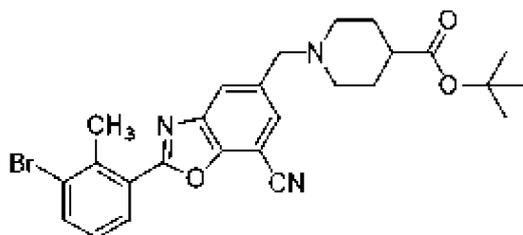
(a) соединения по формуле А-1:



А-1,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и X<sup>3a</sup> представляет собой галоген; или

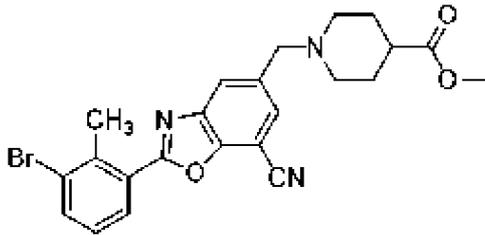
(b) соединения по формуле А-1а:



А-1а,

или его соли; или

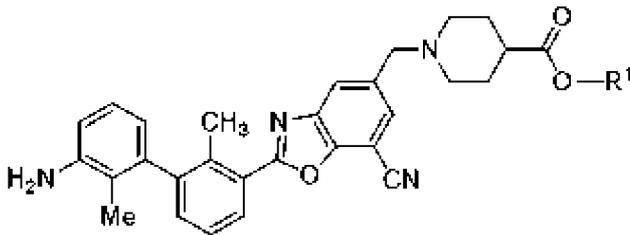
(с) соединения по формуле A-1a':



A-1a',

или его соли; или

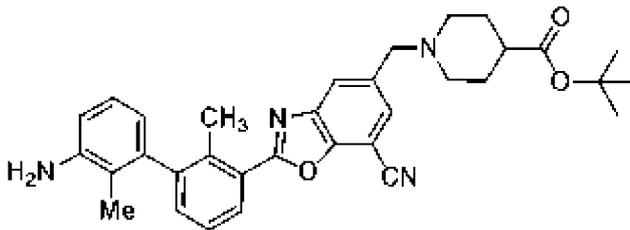
(d) соединения по формуле A-3:



A-3,

или его соли, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; или

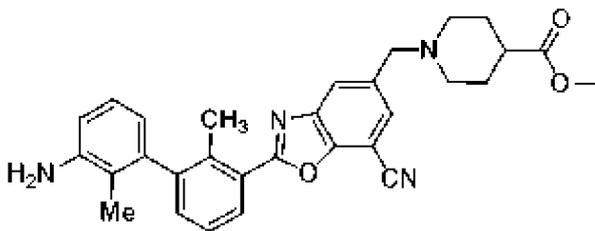
(e) соединения по формуле A-3a:



A-3a,

или его соли; или

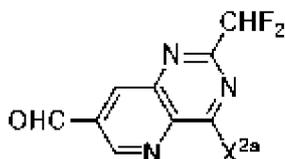
(f) соединения по формуле A-3a':



A-3a',

или его соли; или

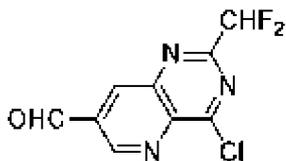
(g) соединения по формуле A-4:



A-4,

или его соли, где  $X^{2a}$  представляет собой галоген; или

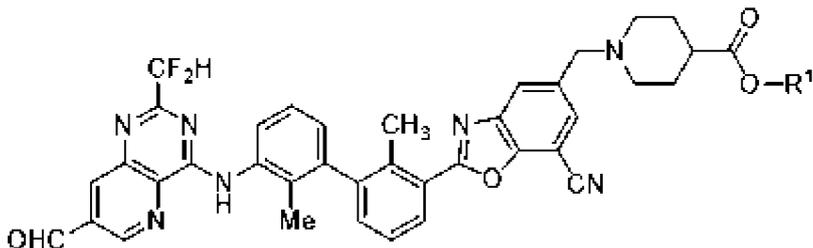
(h) соединения по формуле A-4a:



A-4a,

или его соли; или

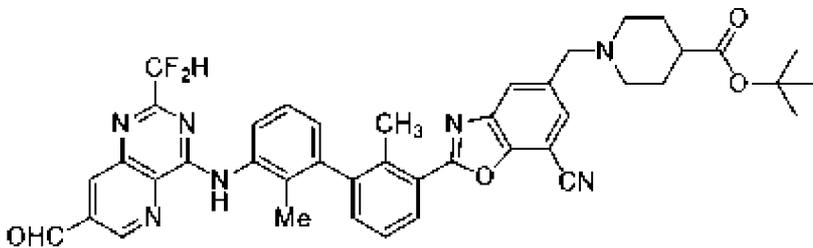
(i) соединения по формуле A-5:



A-5,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; или

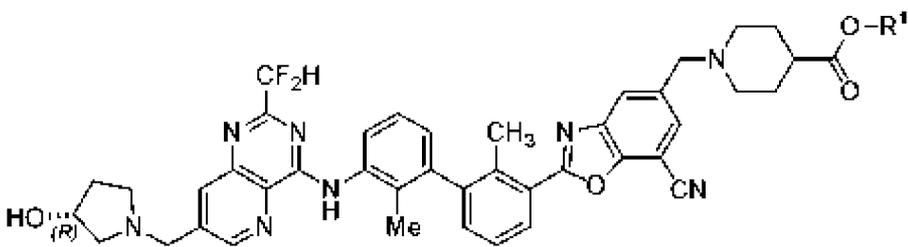
(j) соединения по формуле A-5a:



A-5a,

или его соли; или

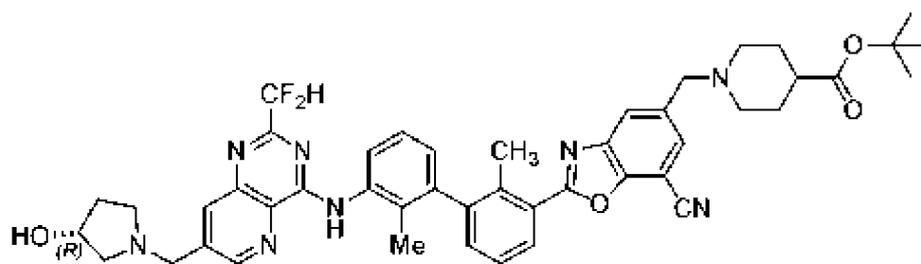
(k) соединения по формуле A-7:



A-7,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; или

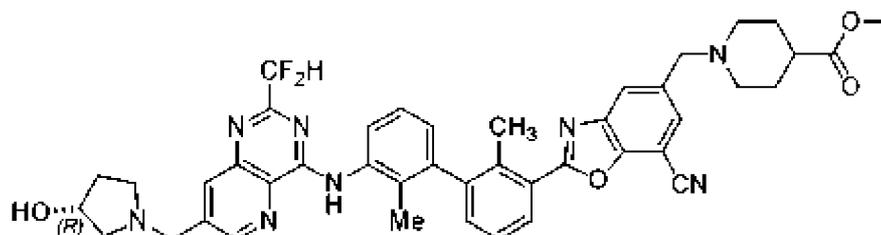
(l) соединения по формуле A-7a:



A-7a,

или его соли; или

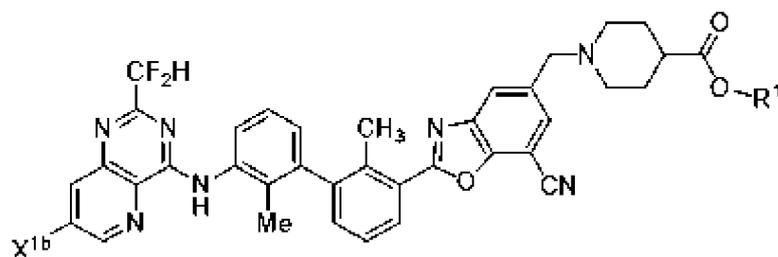
(m) соединения по формуле A-7a':



A-7a',

или его соли; или

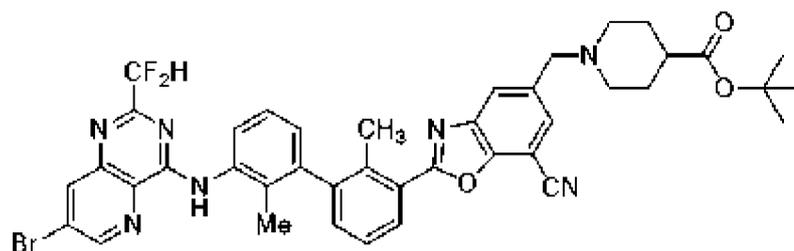
(n) соединения по формуле B-2:



B-2,

или его соли, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, где  $X^{1b}$  представляет собой галоген; или

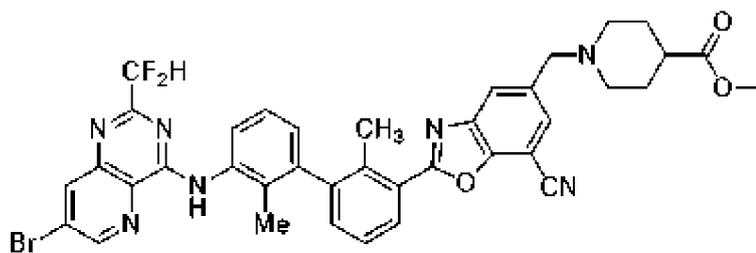
(o) соединения по формуле B-2a:



B-2a,

или его соли; или

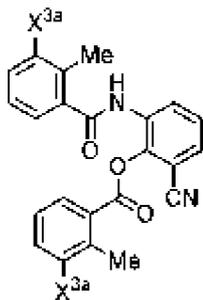
(p) соединения по формуле B-2a':



B-2a',

или его соли; или

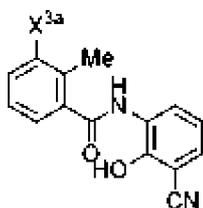
(q) соединения по формуле 4:



4

или его соли, где X<sup>3a</sup> представляет собой галоген; или

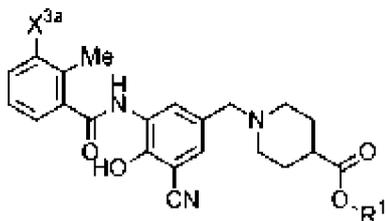
(r) соединения по формуле 5:



5,

или его соли, где X<sup>3a</sup> представляет собой галоген; или

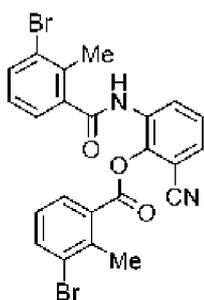
(s) соединения по формуле 6:



6,

или его соли, где X<sup>3a</sup> представляет собой галоген; и R<sup>1</sup> представляет собой трет-бутил; или

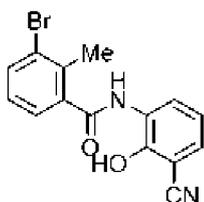
(t) соединения по формуле 4a:



4a,

или его соли; или

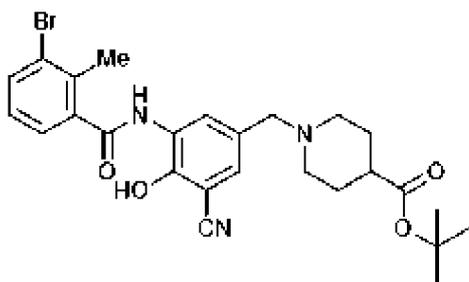
(u) соединения по формуле 5a:



5a,

или его соли; или

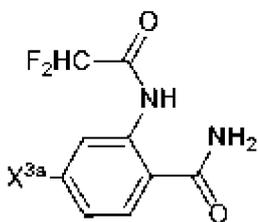
(v) соединения по формуле 6a:



6a,

или его соли; или

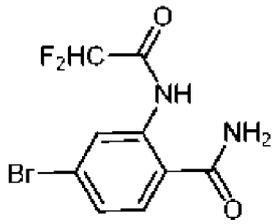
(w) соединения по формуле 11:



11,

или его соли, где X<sup>3a</sup> представляет собой галоген; или

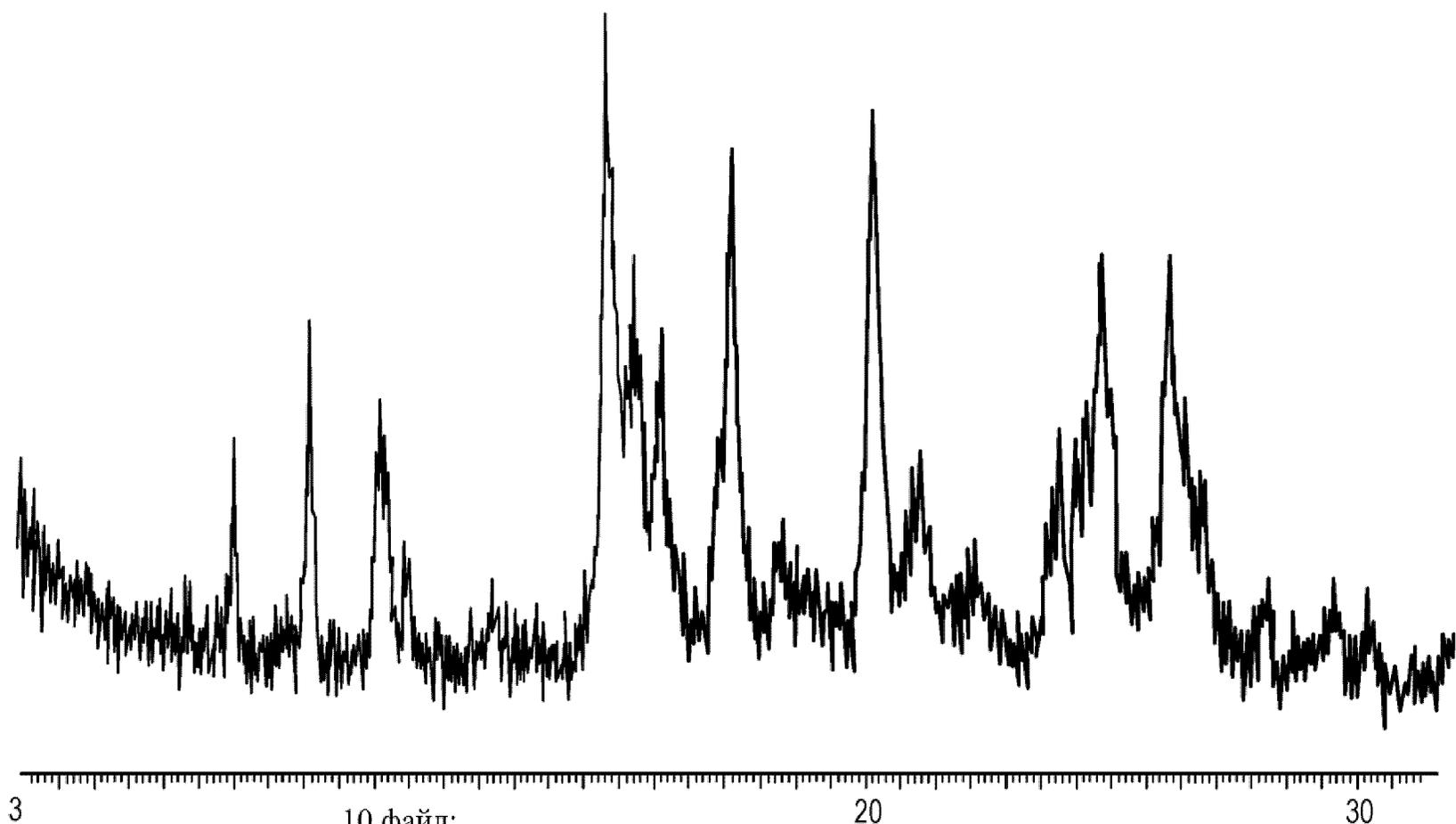
(x) соединения по формуле 11a:



11a,

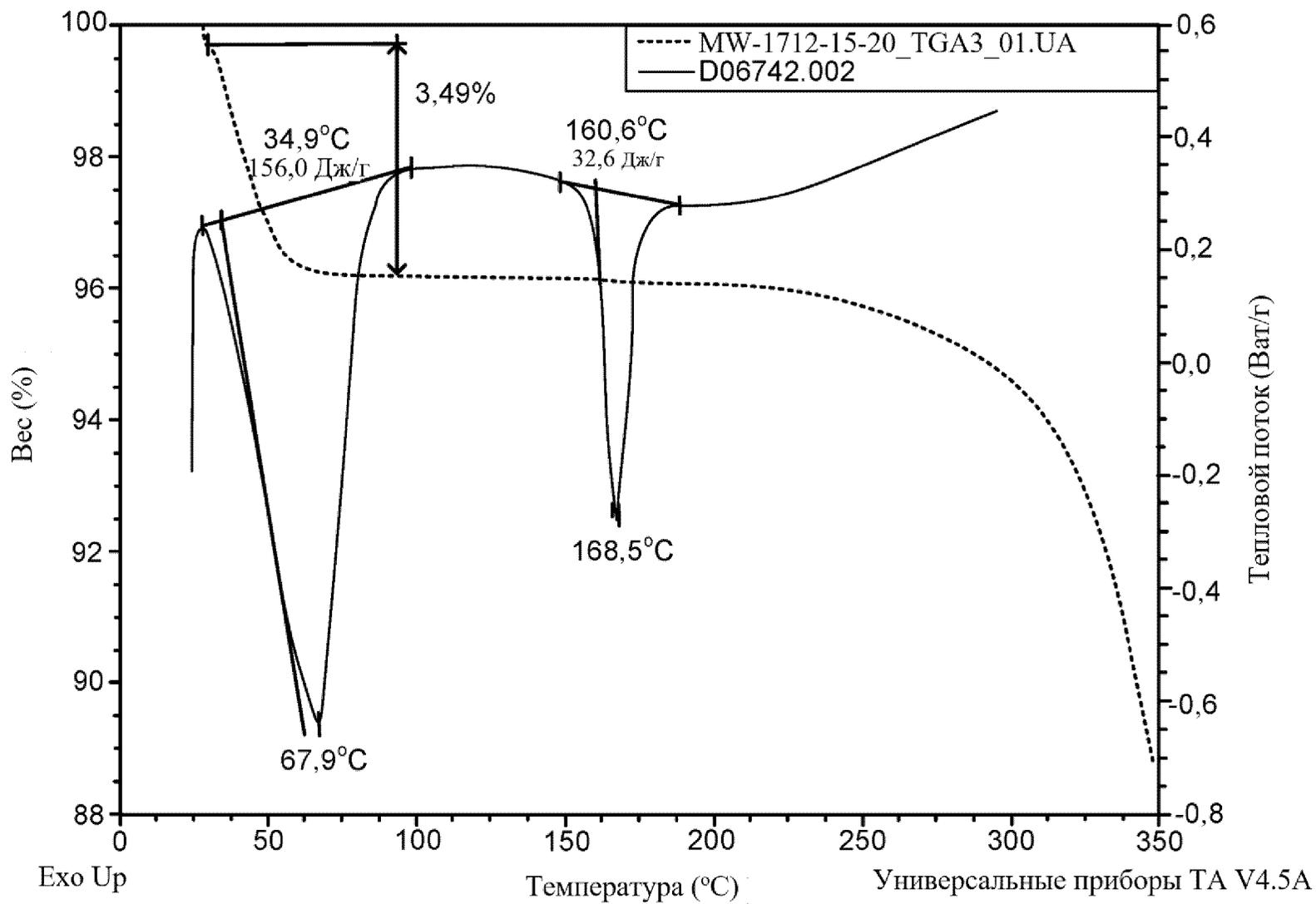
или его соли.

По доверенности

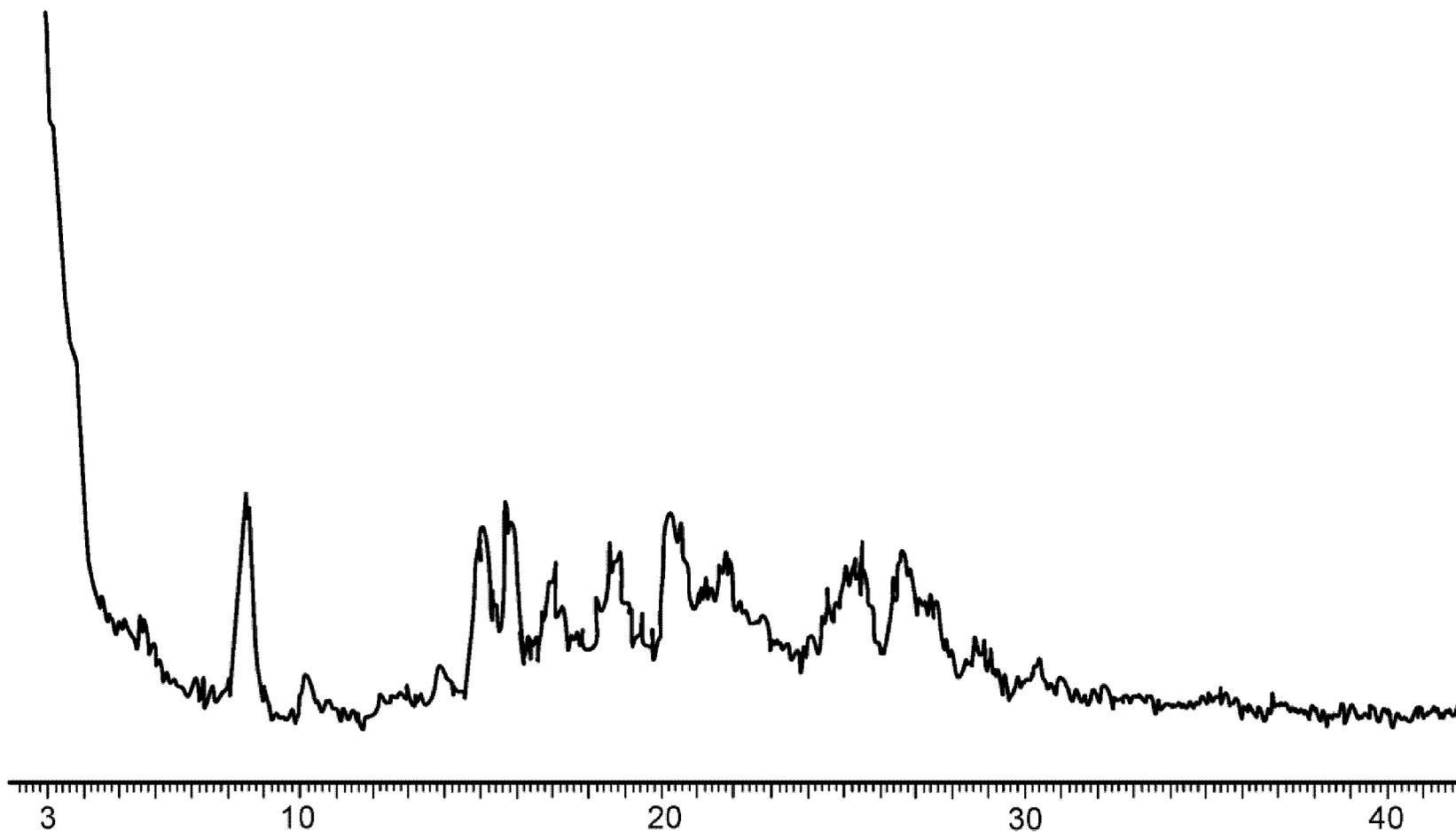


3 10 файл: Шкала 2-тета 20 30  
MW-1712\_09-04\_EMP\_01.raw

**ФИГ. 1**



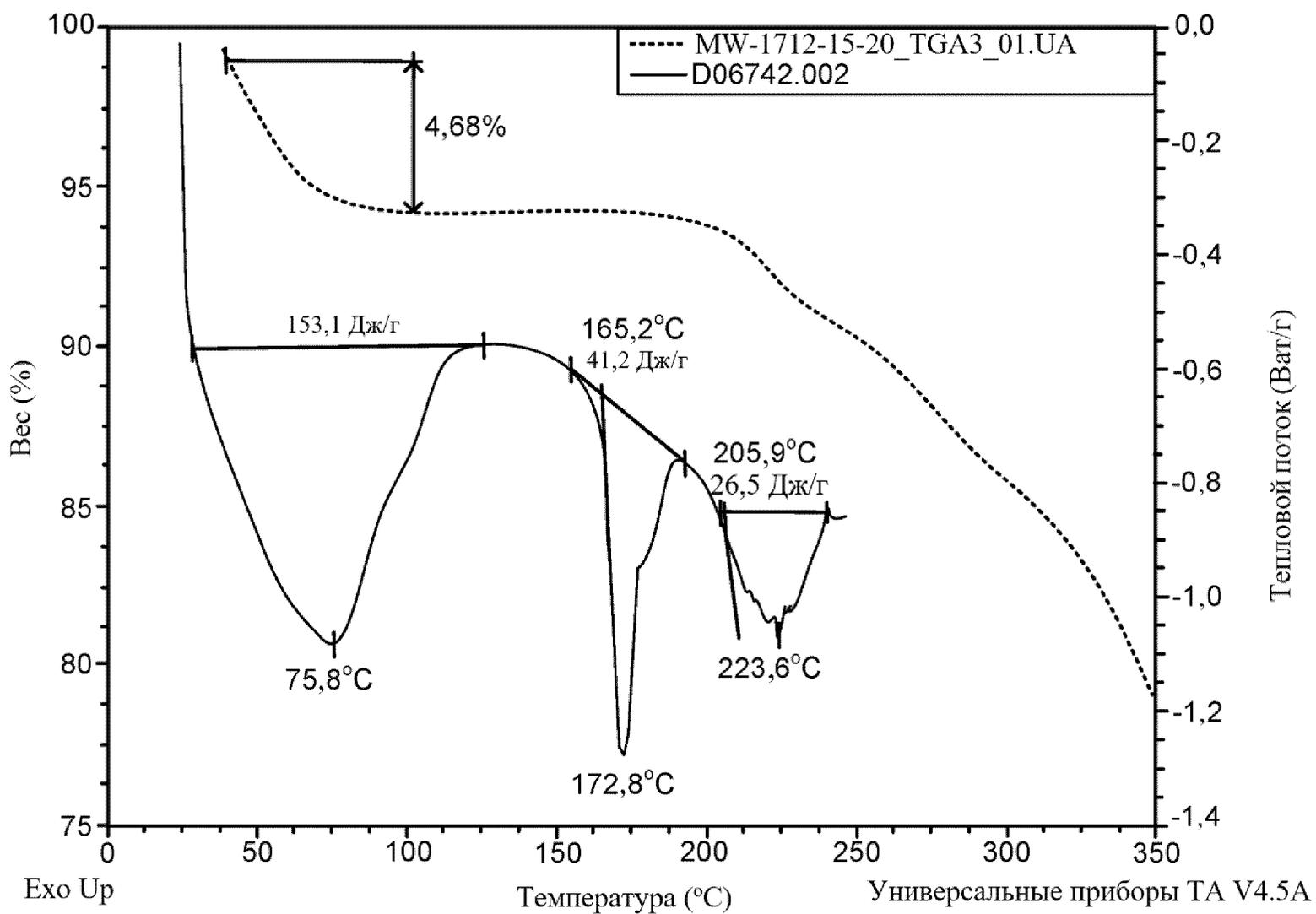
**ФИГ. 2**



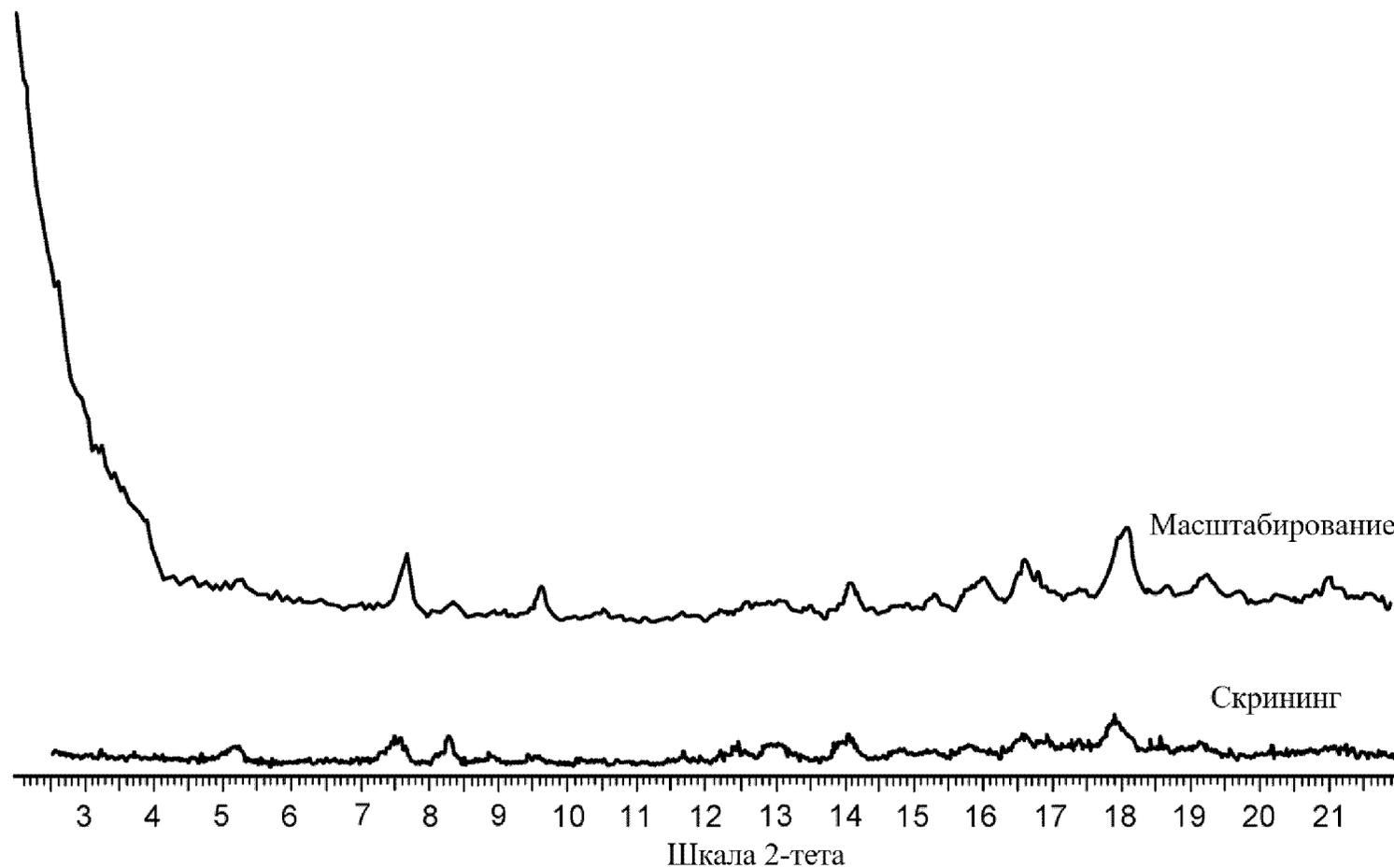
MW-1712-15-20 - File MW-1712-15-20\_D8\_01.raw

Шкала 2-тета

**ФИГ. 3**

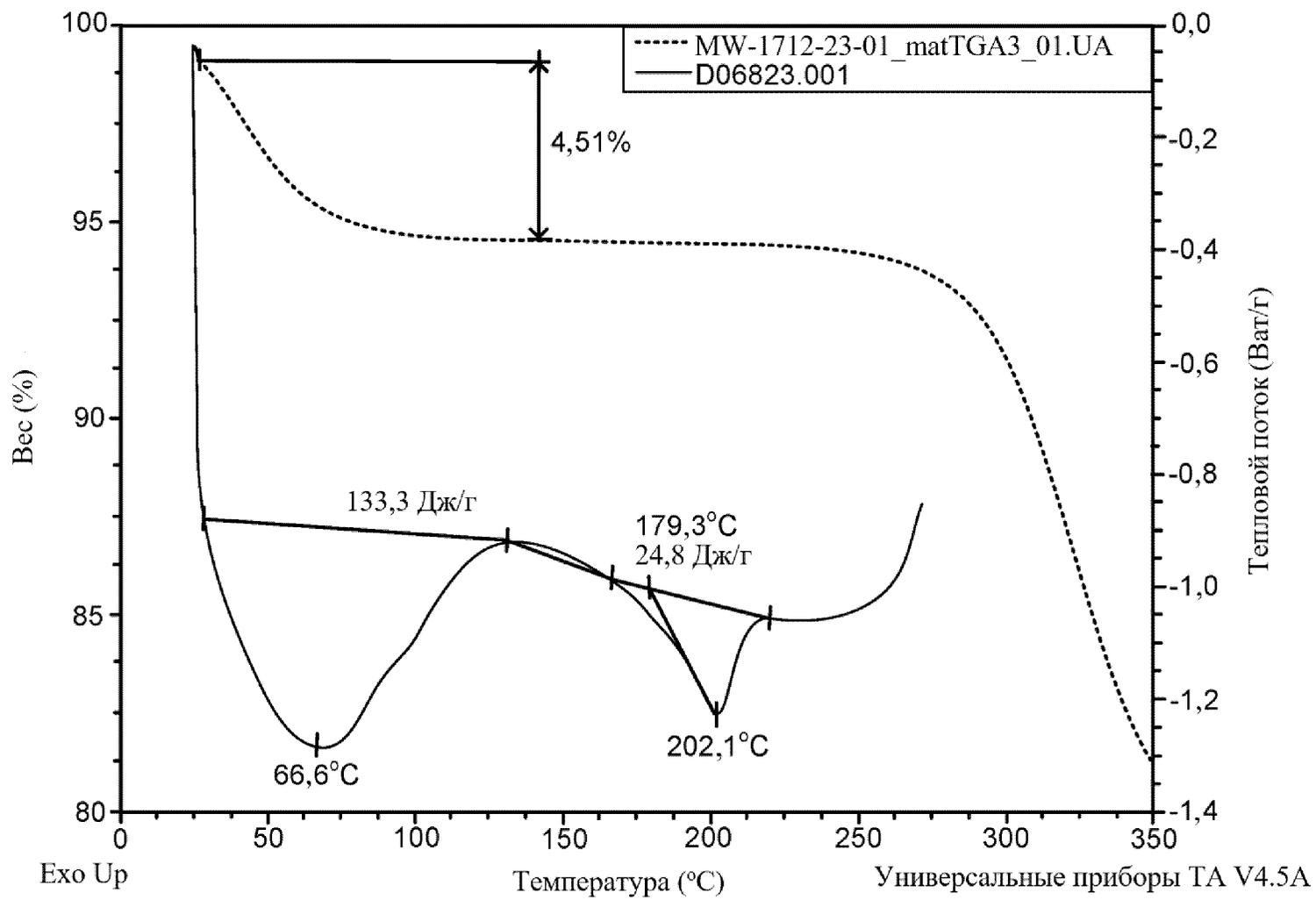


**ФИГ. 4**



Файл: MW-1712-15\_05\_EMP\_01.raw  
Y + 25,0 мм -MW-1712-22-01\_Mat-File:MW-1712-22-01\_Mat\_D8\_01.raw

**ФИГ. 5**



**ФИГ. 6**