

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392585 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.29

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.15

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ КЛЮЧЕВОГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ ИНГИБИТОР G12C KRAS

(31) 62/768,802

(72) Изобретатель:

(32) 2018.11.16

Парсонз Эндрю Томас, Кочрен Брайан

(33) US

Макнейл, Повазиник IV Уилльям,

(62) 202191381; 2019.11.15

Капорини Марк Энтони (US)

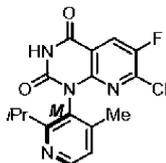
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

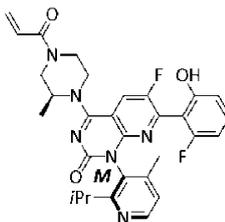
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному, эффективному, масштабируемому способу получения промежуточных соединений, как например соединение 5M, характеризующееся структурой (I), применимых для синтеза соединений



которые нацеливаются на мутации G12C KRAS, как например характеризующиеся структурой (II)



202392585

A1

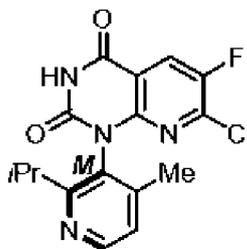
A1

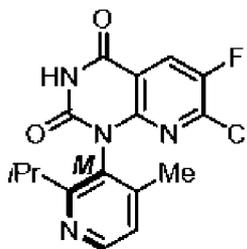
202392585

**УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ КЛЮЧЕВОГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ
ИНГИБИТОР G12C KRAS**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к улучшенному, эффективному, масштабируемому способу получения промежуточных соединений, таких как соединение



5M, характеризующееся структурой , применимых для синтеза соединений, которые подавляют мутации G12C KRAS.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Мутации гена KRAS распространены при раке поджелудочной железы, аденокарциноме легкого, колоректальном раке, раке желчного пузыря, раке щитовидной железы и раке желчных протоков. Мутации KRAS также наблюдаются у приблизительно 25% пациентов с NSCLC, и некоторые исследования указывают на то, что мутации KRAS являются негативным прогностическим фактором у пациентов с NSCLC. Недавно было обнаружено, что мутации гомолога вирусного онкогена V-Ki-ras2 саркомы крыс Кирстен (KRAS) придают устойчивость к видам терапии, целенаправленно воздействующим на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), при колоректальном раке; соответственно, мутационный статус KRAS может предоставлять важную информацию перед назначением терапии с использованием ТКИ. В совокупности в медицине существует необходимость в новых способах лечения пациентов с раком поджелудочной железы, аденокарциномой легкого или колоректальным раком, особенно для тех, у кого были диагностированы такие виды рака, характеризующиеся мутацией KRAS, и в том числе для тех, у кого наблюдалось прогрессирование после химиотерапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана кристаллическая конфигурация композиции 4а.

На фиг. 2-1 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для рацематов диона типов А-Е.

На фиг. 2-2 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для сокристалла (1S)-(-)-камфановой кислоты.

На фиг. 2-3 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для сокристалла (+)-2,3-добензоил-D-винной кислоты.

На фиг. 2-4 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для сокристалла D-(+)-яблочной кислоты.

На фиг. 2-5 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для сокристалла

М-диона при различных температурах.

На фиг. 2-6 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для сокристалла Р-диона при различных температурах.

На фиг. 2-7 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для смеси сокристалла М-диона и сокристалла Р-диона при различных температурах.

На фиг. 2-8 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для рацемата диона при различных температурах (I/II).

На фиг. 2-9 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для рацемата диона при различных температурах (I/II).

На фиг. 2-10 показана тройная фазовая диаграмма для сокристаллов М/Р-диона.

На фиг. 2-11 показана тройная фазовая диаграмма для М/Р-диона.

На фиг. 3-1 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа А.

На фиг. 3-2 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа А.

На фиг. 3-3 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа А.

На фиг. 3-4 показано полученное посредством PLM изображение рацемата диона типа А.

На фиг. 3-5 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа В.

На фиг. 3-6 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа В.

На фиг. 3-7 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа В.

На фиг. 3-8 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа С.

На фиг. 3-9 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа С.

На фиг. 3-10 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа С.

На фиг. 3-11 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа D.

На фиг. 3-12 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа D.

На фиг. 3-13 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа D.

На фиг. 3-14 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа E.

На фиг. 3-15 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа E.

На фиг. 3-16 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа E.

На фиг. 3-17 показана порошковая рентгенограмма для сокристалла М-диона типа А.

На фиг. 3-18 показано перекрывание кривых TGA/DSC для сокристалла М-диона типа А.

На фиг. 3-19 показан спектр ^1H ЯМР для сокристалла М-диона типа А.

На фиг. 3-20 показана порошковая рентгенограмма для сокристалла Р-диона типа А.

На фиг. 3-21 показано перекрывание кривых TGA/DSC для сокристалла Р-диона типа А.

На фиг. 3-22 показан спектр ^1H ЯМР для сокристалла Р-диона типа А.

На фиг. 3-23 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для форм рацемата диона.

На фиг. 3-24 показаны порошковые рентгенограммы для конкурентных образцов взвеси.

На фиг. 3-25 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для полученного сокристалла Р-диона.

На фиг. 3-26 показано перекрывание спектров ^1H ЯМР для сокристаллов М/Р-диона.

На фиг. 3-27 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для полученного сокристалла Р-диона.

На фиг. 4-1 показана диаграмма взаимного преобразования кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA.

На фиг. 5-1 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA (типы А-Е).

На фиг. 5-2 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA (типы F-K).

На фиг. 5-3 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA (типы L-Q).

На фиг. 5-4 показана порошковая рентгенограмма для типа А.

На фиг. 5-5 показаны кривые TGA/DSC для типа А.

На фиг. 5-6 показан спектр ^1H ЯМР для типа А.

На фиг. 5-7 показано перекрывание порошковой рентгенограммы для типа В.

На фиг. 5-8 показаны кривые TGA/DSC для типа В.

На фиг. 5-9 показан спектр ^1H ЯМР для типа В.

На фиг. 5-10 показана порошковая рентгенограмма для типа С.

На фиг. 5-11 показаны кривые TGA/DSC для типа С.

На фиг. 5-12 показан спектр ^1H ЯМР для типа С.

На фиг. 5-13 показана порошковая рентгенограмма для типа D.

На фиг. 5-14 показаны кривые TGA/DSC для типа D.

На фиг. 5-15 показан спектр ^1H ЯМР для типа D.

На фиг. 5-16 показана порошковая рентгенограмма для типа E.

На фиг. 5-17 показаны кривые TGA/DSC для типа E.

На фиг. 5-18 показан спектр ^1H ЯМР для типа E.

На фиг. 5-19 показана порошковая рентгенограмма для типа F.

На фиг. 5-20 показаны кривые TGA/DSC для типа F.

На фиг. 5-21 показан спектр ^1H ЯМР для типа F.

На фиг. 5-22 показана порошковая рентгенограмма для типа G.

На фиг. 5-23 показаны кривые TGA/DSC для типа G.

На фиг. 5-24 показан спектр ^1H ЯМР для типа G.

На фиг. 5-25 показана порошковая рентгенограмма для типа H.

На фиг. 5-26 показаны кривые TGA/DSC для типа H.

На фиг. 5-27 показан спектр ^1H ЯМР для типа H.

На фиг. 5-28 показана порошковая рентгенограмма для типа I.

На фиг. 5-29 показаны кривые TGA/DSC для типа I.

На фиг. 5-30 показан спектр ^1H ЯМР для типа I.

На фиг. 5-31 показана порошковая рентгенограмма для типа J.

На фиг. 5-32 показаны кривые TGA/DSC для типа J.

На фиг. 5-33 показан спектр ^1H ЯМР для типа J.

На фиг. 5-34 показана порошковая рентгенограмма для типа K.

На фиг. 5-35 показаны кривые TGA/DSC для типа K.

На фиг. 5-36 показан спектр ^1H ЯМР для типа K.

На фиг. 5-37 показана порошковая рентгенограмма для типа L.

На фиг. 5-38 показаны кривые TGA/DSC для типа L.

На фиг. 5-39 показан спектр ^1H ЯМР для типа L.

На фиг. 5-40 показана порошковая рентгенограмма для типа M.

На фиг. 5-41 показаны кривые TGA/DSC для типа M.

На фиг. 5-42 показан спектр ^1H ЯМР для типа M.

На фиг. 5-43 показана порошковая рентгенограмма для типа N.

На фиг. 5-44 показаны кривые TGA/DSC для типа N.

На фиг. 5-45 показан спектр ^1H ЯМР для типа N.

На фиг. 5-46 показана порошковая рентгенограмма для типа O.

На фиг. 5-47 показаны кривые TGA/DSC для типа O.

На фиг. 5-48 показан спектр ^1H ЯМР для типа O.

На фиг. 5-49 показана порошковая рентгенограмма для типа P.

На фиг. 5-50 показаны кривые TGA/DSC для типа P.

На фиг. 5-51 показан спектр ^1H ЯМР для типа P.

На фиг. 5-52 показана порошковая рентгенограмма для типа Q.

На фиг. 5-53 показаны кривые TGA/DSC для типа Q.

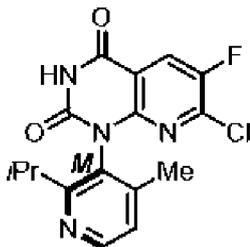
На фиг. 5-54 показан спектр ^1H ЯМР для типа Q.

На фиг. 6-1 показаны результаты HPLC для M-5 при разделении с использованием 1,3-дифенил-3-оксопропансульфоновой кислоты.

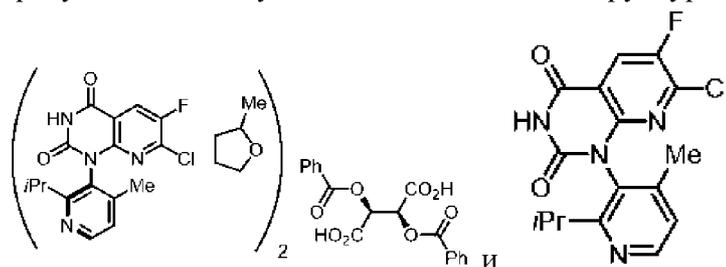
На фиг. 6-2 показаны результаты HPLC для 5 (избыток P-атропоизомера) при разделении с использованием 1,3-дифенил-3-оксопропансульфоновой кислоты.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

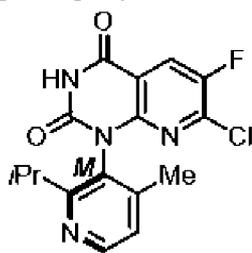
Настоящее изобретение относится к улучшенному получению соединения, характеризующегося следующей химической структурой:



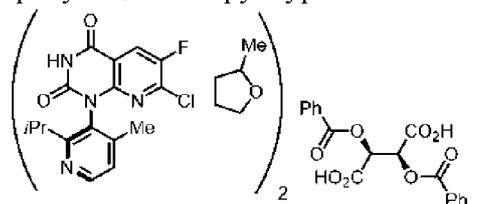
и его ключевых промежуточных соединений, т. е. композиций и соединений, характеризующихся следующими химическими структурами:



Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения 5M, характеризующегося следующей химической структурой:



Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции, характеризующейся структурой



ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Аббревиатуры. Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе

| | |
|-------------------|-------------------------------|
| ACN | ацетонитрил |
| AcOH | уксусная кислота |
| водн или водн. | водный |
| BOC или Boc | трет-бутилоксикарбонил |
| BuOH | н-бутанол |
| BuOAc | ацетат бутанола |
| срме | циклопентилметилловый эфир |
| CHCl ₃ | трихлорметан |
| DCE | 1,2-дихлорэтан |
| DABCO | 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан |
| DCM | дихлорметан |
| DMA | N, N-диметилацетамид |

| | |
|--------------------------------|---|
| DMAP | 4-диметиламинопиридин |
| DME | 1,2-диметоксиэтан |
| DMF | N, N-диметилформаид |
| DMSO | диметилсульфоксид |
| Dppf, DPPF или dppf | 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен |
| экв или экв. или эквив. | эквивалент |
| ESI или ES | ионизация электрораспылением |
| Et | этил |
| Et ₂ O | диэтиловый эфир |
| EtOAc | этилацетат |
| EtOH | этанол |
| г | грамм |
| ч. | час |
| H ₂ O | вода |
| HPLC | жидкостная хроматография при высоком давлении |
| iPr | изопропил |
| IPA | изопропиловый спирт |
| IPAc | изопропилацетат |
| iPr ₂ NEt или DIPEA | N-этилдиизопропиламин (основание Хунига) |
| KHMDS | гексаметилдисилазид калия |
| KOAc | ацетат калия |
| LDA | диизопропилаид лития |
| реагент Лоуссона | 2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан, 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид |
| LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS | масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией |
| LG | уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат) |
| LHMDS или LiHMDS | гексаметилдисилазид лития |
| масса/заряд | масса, деленная на заряд |
| Me | метил |
| MeCN | ацетонитрил |
| MeOH | метанол |
| Met | металлические частицы, предназначенные для реакций |

| | |
|------------------------------------|--|
| | кросс-сочетания (например, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂) |
| 2-MeTHF | 2-метилтетрагидрофуран |
| мг | миллиграмм |
| мин. | минут |
| MIBK | 4-метил-2-пентанон |
| мл | миллилитров |
| MS | масс-спектры |
| MTBE | метил-трет-бутиловый эфир |
| n-BuLi | n-бутиллитий |
| NaHMDS | гексаметилдисилазид натрия |
| NBS | N-бромсукцинимид |
| NCS | N-хлорсукцинимид |
| ЯМР | ядерный магнитный резонанс |
| Pd ₂ (dba) ₃ | трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) |
| Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM | [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном |
| Pd(PPh ₃) ₄ | тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) |
| Ph | фенил |
| PR или PG или защ. группа | защитная группа |
| rbf | круглодонная колба |
| RP-HPLC | жидкостная хроматография при высоком давлении с обращенной фазой |
| RT или к. т. | комнатная температура |
| нас. или насыщ. | насыщенный |
| SFC | сверхкритическая флюидная хроматография |
| SPhos Pd G3 или SPhos G3 | (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат |
| TBAF | тетра-n-бутиламмония фторид |
| TBTU | <i>N,N,N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(бензотриазол-1-ил)урония тетрафторборат |
| <i>t</i> -BuOH | <i>трет</i> -бутанол |
| TEA или Et ₃ N | триметиламин |
| TFA | трифторуксусная кислота |

| | |
|------|---|
| THF | тетрагидрофуран |
| УФ | ультрафиолет |
| XRPD | рентгеновская порошковая дифрактометрия |

Применение форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Применение любого и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), представленных в данном документе, предназначено для лучшего иллюстрирования настоящего изобретения и не является ограничением объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

Применяемый в данном документе термин "алкил" относится к C₁-C₈углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, включая без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил. Термин C_{m-n} означает, что алкильная группа содержит от "m" до "n" атомов углерода. Термин "алкилен" относится к алкильной группе, имеющей заместитель. Алкильная (например, метил) или алкиленовая (например, -CH₂-) группа может быть замещена одним или несколькими и, как правило, одним - тремя заместителями, независимо выбранными, например, из галогена, трифторметила, трифторметокси, гидроксид, алкокси, нитро, циано, алкиламино, C₁-алкила, C₂-алкенила, C₂-алкинила, -NC, амина, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкила, -OCOC₁-C₈алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₃-C₁₀гетероциклоалкила, C₅-C₁₀арила и C₅-C₁₀гетероарила. Термин "галогеналкил", в частности, относится к алкильной группе, где по меньшей мере один, например один - шесть, или все атомы водорода в алкильной группе замещены атомами галогена.

Термины "алкенил" и "алкинил" указывают на алкильную группу, которая дополнительно содержит соответственно двойную связь или тройную связь.

Применяемый в данном документе термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термин "алкокси" определен как -OR, где R представляет собой алкил.

Применяемый в данном документе термин "амино" или "амин" взаимозаменяемо относится к -NR₂-группе, где каждый R представляет собой, например, H или заместитель. В некоторых вариантах осуществления аминогруппа дополнительно замещена с

образованием иона аммония, например, NR_3^+ . Аммонийные фрагменты, в частности, включены в определение "амино" или "амин". Заместители могут представлять собой, например, алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, амид или карбоксилат. R-группа может быть дополнительно замещена, например, одной или несколькими, например, одной - четырьмя группами, выбранными из галогена, циано, алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, мочевины, карбонила, карбоксилата, амина и амида. "Амидная" или "амидо-" группа взаимозаменяемо относится к группе, аналогичной аминной или аминогруппе, но дополнительно содержащей C(O), например -C(O)NR₂.

Применяемый в данном документе термин "арил" относится к C₆-₁₄моноциклической или полициклической ароматической группе, предпочтительно C₆-₁₀моноциклической или бициклической ароматической группе или к C₁₀-₁₄полициклической ароматической группе. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к C₁₀-₁₄бициклическим и трициклическим углеродным кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). Если не указано иное, арильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной - четырьмя группами, независимо выбранными, например, из галогена, C₁-алкила, C₂-алкенила, C₂-алкинила, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, амино, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкила, -OCOC₁-C₈алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₃-C₁₀гетероциклоалкила, C₅-C₁₀арила и C₅-C₁₀гетероарила.

Применяемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому карбоциклическому кольцу, где полициклическое кольцо может быть конденсированным, соединенным мостиковой связью кольцом или спирокольцом. Карбоциклическое кольцо может содержать от 3 до 10 углеродных атомов кольца. Предусмотренные карбоциклические кольца включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и циклононил.

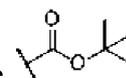
Применяемый в данном документе термин "гетероциклоалкил" означает моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую), насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую 3 или более (например, от 3 до 12, от 4 до 10, от 4 до 8 или от 5 до 7) атомов в общей сложности, из которых один - пять (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, дигидропирролил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидропиридинил, оксациклогептил, диоксациклогептил, тиациклогептил и диазациклогептил.

Если не указано иное, циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может

быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной - четырьмя группами. Некоторые предусмотренные заместители включают галоген, C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкил, -OCOC₁-C₈алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀гетероциклоалкил, C₅-C₁₀арил и C₅-C₁₀гетероарил.

Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или полициклической кольцевой системе (например, бициклической), содержащей от одного до трех ароматических колец и содержащей от одного до четырех (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы в ароматическом кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 20, от 5 до 15, от 5 до 10 или от 5 до 7 атомов кольца. Гетероарил также относится к C₁₀₋₁₄бициклическим и трициклическим кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил, триазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиadiaзолопиримидил и тиенопиридил. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одним или несколькими и, в частности, одним - четырьмя или одним или двумя заместителями. Предусмотренные заместители включают галоген, C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкил, -OCOC₁-C₈алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀гетероциклоалкил, C₅-C₁₀арил и C₅-C₁₀гетероарил.

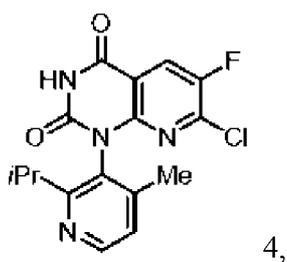
Применяемый в данном документе термин Вос относится к структуре



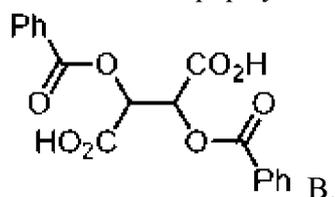
ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Вариант осуществления 1

В одном варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция, при этом композиция содержит соединение формулы 4,

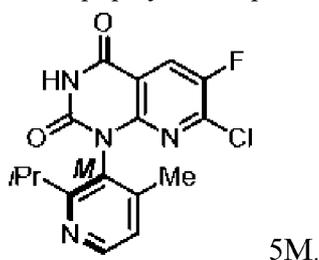


и соединение формулы В,



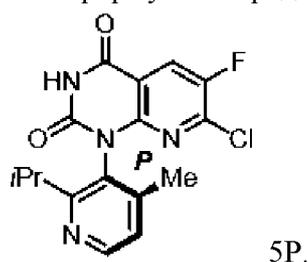
Вариант осуществления 2

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 1, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5М:



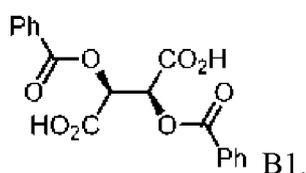
Вариант осуществления 3

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 1, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5Р:



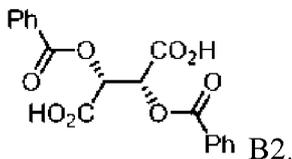
Вариант осуществления 4

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение формулы В представляет собой соединение формулы В1:



Вариант осуществления 5

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение формулы В представляет собой соединение формулы В2:

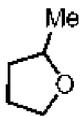


Вариант осуществления 6

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где композиция предусматривает соотношение соединения формулы 4 и соединения формулы В, составляющее 2 к 1.

Вариант осуществления 7

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где композиция дополнительно содержит 2-метилтетрагидрофуран, характеризующийся формулой

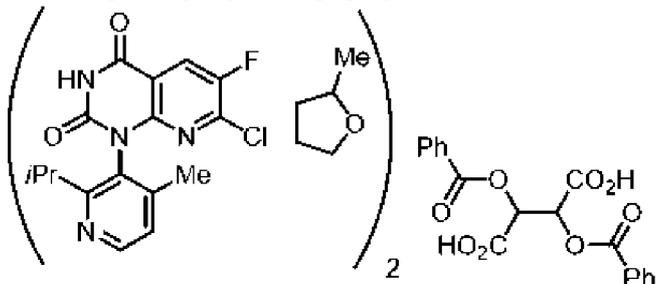


Вариант осуществления 8

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где соотношение 2-метилтетрагидрофурана и соединения формулы В составляет 2 к 1.

Вариант осуществления 9

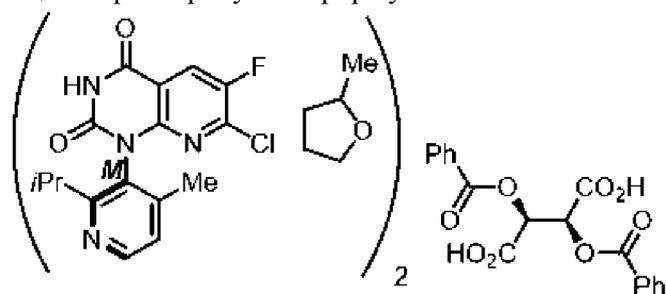
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 1, где композиция характеризуется формулой



Вариант осуществления 10

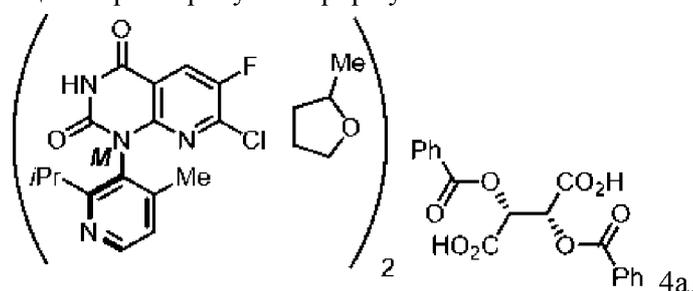
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем

изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 9, где композиция характеризуется формулой



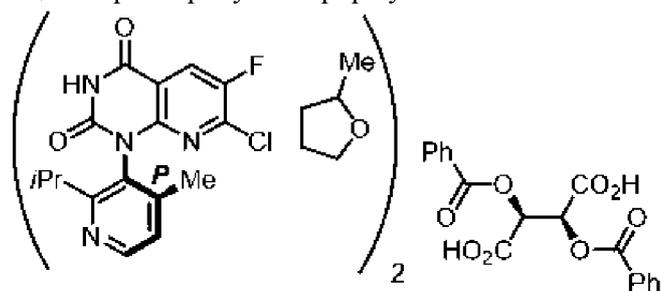
Вариант осуществления 11

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 9, где композиция характеризуется формулой



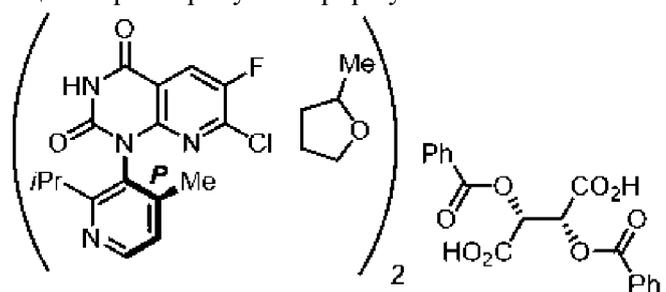
Вариант осуществления 12

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 9, где композиция характеризуется формулой



Вариант осуществления 13

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 9, где композиция характеризуется формулой

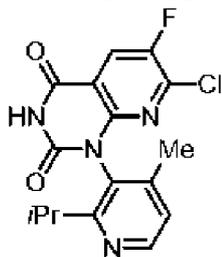


Вариант осуществления 14

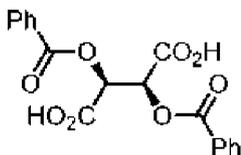
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где композиция находится в кристаллическом состоянии.

Вариант осуществления 15

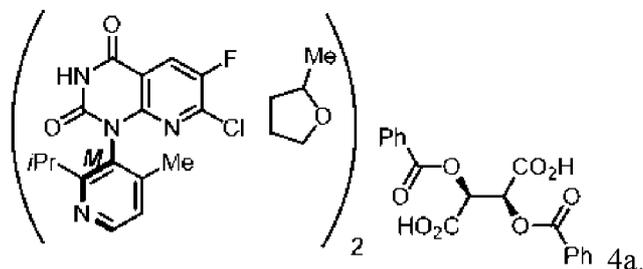
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ получения композиции формулы 4а, при этом способ включает осуществление реакции соединения 4, характеризующегося следующей химической структурой:



4, с соединением В1, характеризующимся формулой



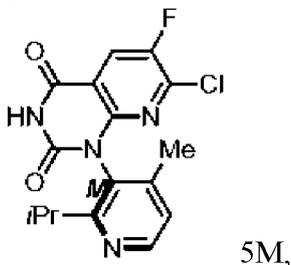
в присутствии 2-метилтетрагидрофурана с образованием композиции формулы 4а,



характеризующейся структурой

Вариант осуществления 16

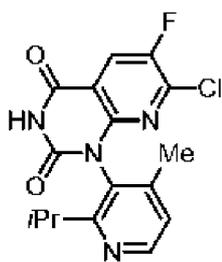
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ получения соединения формулы 5М, характеризующегося следующей химической структурой:



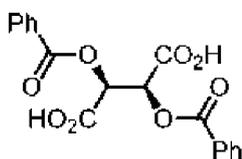
5M,

при этом способ включает:

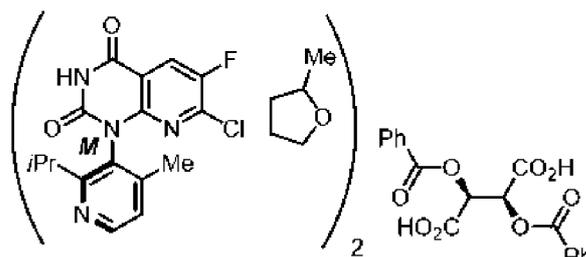
а) осуществление реакции соединения 4, характеризующегося следующей химической структурой:



4, с соединением В1, характеризующимся формулой



в присутствии 2-метилтетрагидрофурана с образованием композиции формулы 4а,



характеризующейся структурой
представленной в виде кристаллов;

- b) выделение композиции 4а и
- c) обработку выделенной композиции 4а основанием с получением соединения формулы 5М.

Вариант осуществления 17

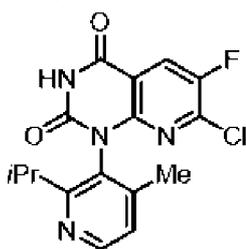
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ согласно варианту осуществления 16, где основание представляет собой Na_2HPO_4 .

Вариант осуществления 18

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ согласно варианту осуществления 16, где основание представляет собой NaHCO_3 .

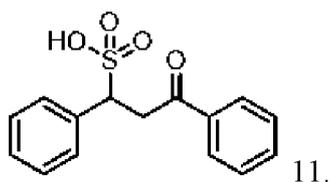
Вариант осуществления 19

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция, при этом композиция содержит соединение формулы 4,



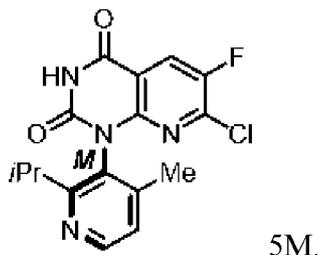
4,

и соединение формулы 11,



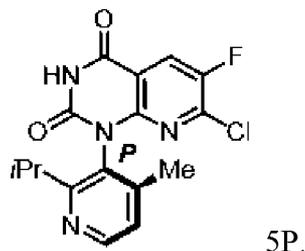
Вариант осуществления 20

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5M:



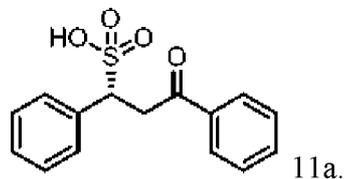
Вариант осуществления 21

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5P:



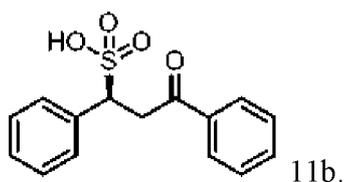
Вариант осуществления 22

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 19-21, где соединение формулы 11 представляет собой соединение формулы 11a:



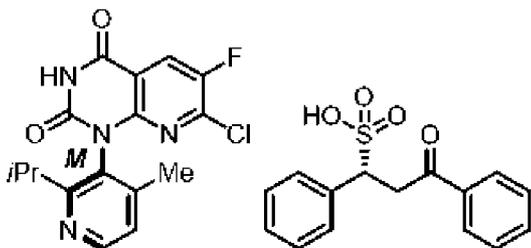
Вариант осуществления 23

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 19-21, где соединение формулы 11 представляет собой соединение формулы 11b:



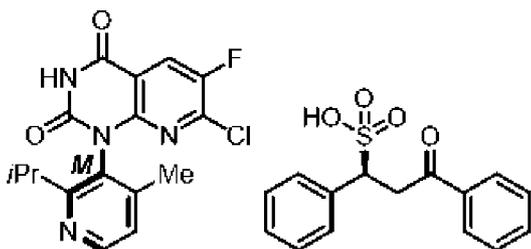
Вариант осуществления 24

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где композиция характеризуется формулой



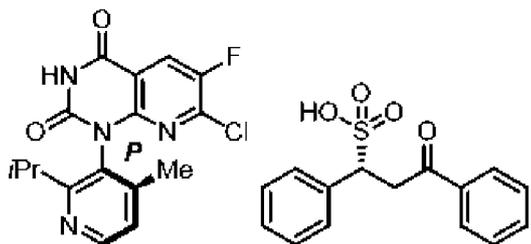
Вариант осуществления 25

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где композиция характеризуется формулой



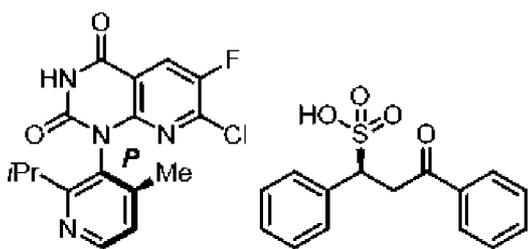
Вариант осуществления 26

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где композиция характеризуется формулой



Вариант осуществления 27

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где композиция характеризуется формулой

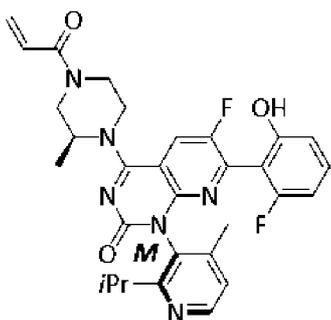


Вариант осуществления 28

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 19-27, где композиция предусматривает соотношение соединения формулы 4 и соединения формулы 11, составляющее 1 к 1.

Вариант осуществления 29

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ согласно варианту осуществления 16, где соединение формулы 5M применяют для получения соединения, характеризующегося формулой 9:



9.

Вариант осуществления 30

Способ согласно варианту осуществления 29, где способ дополнительно включает смешивание соединения формулы 9 с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением фармацевтической композиции.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением

В данном документе предусмотрены ингибиторы KRAS, характеризующиеся структурами, рассмотренными более подробно ниже.

Соединения, раскрытые в данном документе, включают все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения, при этом один или несколько атомов соединений, раскрытых в данном документе, заменены атомами, имеющими такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Такие меченные радиоактивным изотопом соединения могут применяться для способствования определению или

измерению эффективности соединений посредством описания, например, места или механизма действия или аффинности связывания с фармакологически важным местом действия. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, соединения, в которые включен радиоактивный изотоп, являются применимыми в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются, в частности, применимыми для данной цели с учетом легкости их введения и готовых средств для их обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может предоставлять некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инаktivации в процессе метаболизма, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке, и, следовательно, является более предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

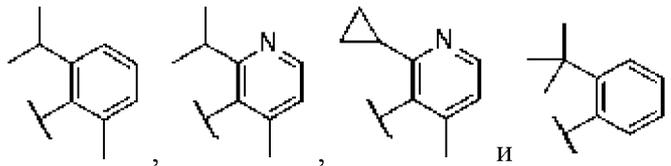
Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может применяться в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET) для определения степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения со структурой (I), как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в разделах Препараты и Примеры, как изложено ниже, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Меченные изотопами соединения, раскрытые в данном документе, как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в прилагаемых примерах и схемах, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Некоторые из соединений, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде стереоизомеров (т. е. изомеров, которые отличаются лишь пространственным расположением атомов), включая оптические изомеры и конформационные изомеры (или конформеры). Соединения, раскрытые в данном документе, включают все стереоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных стереоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого стереоизомера, и как рацемические смеси таких стереоизомеров, так и отдельные диастереомеры и энантиомеры, которые могут быть разделены в соответствии со способами, которые известны специалистам в данной области техники. Кроме того, соединения, раскрытые в данном документе, включают все таутомерные формы соединений.

Некоторые из соединений, раскрытых в данном документе, могут существовать в виде атропоизомеров, которые являются конформационными стереоизомерами, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями

молекулы. Соединения, раскрытые в данном документе, включают все атропоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных атропоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого атропоизомера или неспецифическую смесь каждого атропоизомера. В тех случаях, если вращательный барьер вокруг одинарной связи достаточно высок, и взаимопревращение между конформациями является достаточно медленным, то могут допускаться разделение и выделение изомерных видов молекул. Например, группы, такие



как без ограничения следующие группы:

могут демонстрировать ограниченное вращение.

Термин "моногидрат" означает соль соединения 9, имеющую приблизительно одну связанную молекулу воды. Специалистам в данной области будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом влиянии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

Термин "дигидрат" означает соль соединения 9, имеющую приблизительно две связанные молекулы воды. Специалистам в данной области будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом влиянии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

Термин "сокристалл" означает кристаллический материал, содержащий два или более соединений при температуре окружающей среды (от 20°C до 25°C, предпочтительно 20°C), из которых по меньшей мере два удерживаются вместе за счет слабого взаимодействия, где по меньшей мере одно из соединений является сокристаллообразователем, а другое является соединением 5. Слабое взаимодействие определяется как взаимодействие, которое не является ни ионным, ни ковалентным и включает, например, водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса и π - π -взаимодействия.

Термин "аморфная форма" или "аморфный" означает материал, который лишен дальнего порядка и вследствие этого не демонстрирует отчетливых пиков дифракции рентгеновских лучей, то есть пика дифракции Брэгга. Порошковая рентгенограмма аморфного материала характеризуется одним или несколькими аморфными гало.

Термин "аморфное гало" представляет собой примерно колоколообразный максимум на порошковой рентгенограмме аморфного вещества.

Термин "по сути чистый" относится к твердой форме соединения 9, имеющей чистоту более приблизительно 95%, в частности, более приблизительно 99,5%, более конкретно, более приблизительно 99,8% и, еще более конкретно, более приблизительно

99,9%.

Термин "пациент" означает животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы и люди. Конкретными пациентами являются млекопитающие. Термин пациент включает самцов и самок.

Термины "лечение", "лечить" или "осуществление лечения" и т. п. включают предупреждающее (например, профилактическое) и паллиативное лечение.

Термин "вспомогательное вещество" означает любые фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель, вспомогательное средство или другой ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (API), которые, как правило, включают для составления и/или введения пациенту.

Фармацевтические композиции, введение доз и пути введения

Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как, например, разбавитель или носитель. Соединения и фармацевтические композиции, подходящие для применения в настоящем изобретении, предусматривают таковые, где соединение может быть введено в эффективном количестве для достижения своего предназначения. Введение соединения описано более подробно ниже.

Подходящие фармацевтические составы могут быть определены специалистом в данной области техники в зависимости от пути введения и необходимой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Истон, Пенсильвания, 1990 г.). Составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость *in vivo* высвобождения и скорость *in vivo* выведения введенных средств. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности тела или размером органов. Специалисты в данной области техники обычно проводят дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения соответствующей лечебной дозы, без излишних экспериментов, особенно с учетом информации о дозе и анализов, раскрытых в данном документе, а также фармакокинетических данных, которые можно получить в клинических испытаниях на животных или людях.

Фразы "фармацевтически приемлемый" или "фармакологически приемлемый" относятся к молекулярным веществам и композициям, которые не вызывают нежелательных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку. Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т. п. Применение таких вспомогательных веществ для фармацевтически активных веществ широко известно в уровне техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или средство несовместимы с терапевтическими композициями, предполагается их применение в терапевтических

композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции. В иллюстративных вариантах осуществления состав может содержать сухую кукурузную патоку, высокоолеиновое сафлоровое масло, кокосовое масло, соевое масло, L-лейцин, трехосновный фосфат кальция, L-тирозин, L-пролин, L-лизина ацетат, ДАТЕМ (эмульгатор), L-глутамин, L-валин, двухосновный фосфат калия, L-изолейцин, L-аргинин, L-аланин, глицин, L-аспарагин моногидрат, L-серин, цитрат калия, L-треонин, цитрат натрия, хлорид магния, L-гистидин, L-метионин, аскорбиновую кислоту, карбонат кальция, L-глутаминовую кислоту, L-цистина дигидрохлорид, L-триптофан, L-аспарагиновую кислоту, холинхлорид, таурин, м-инозитол, сульфат железа(II), аскорбилпальмитат, сульфат цинка, L-карнитин, альфа-токоферилацетат, хлорид натрия, ниацинамид, смешанные токоферолы, пантотенат кальция, сульфат меди(II), тиаминхлорид гидрохлорид, витамин А пальмитат, сульфат марганца, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, фолиевую кислоту, бета-каротин, иодид калия, филлохинон, биотин, селенат натрия, треххлористый хром, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

Соединение может присутствовать в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. Применяемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемые соли" включает, например, соли присоединения основания и соли присоединения кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Фармацевтически приемлемые соли соединений также могут быть получены с помощью фармацевтически приемлемого катиона. Подходящие фармацевтически приемлемые катионы широко известны специалистам в данной области техники и включают щелочной, щелочноземельный, аммонийный катионы и катионы четвертичного аммония. Также возможным является использование карбонатов или гидрокарбонатов. Примеры металлов, применяемых в качестве катионов, представляют собой натрий, калий, магний, аммоний, кальций или трехвалентное железо и т. п. Примеры подходящих аминов включают изопропиламин, триметиламин, гистидин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли неорганических или органических кислот. Примеры подходящих солей присоединения кислоты включают гидрохлориды, формиаты, ацетаты, цитраты, салицилаты, нитраты, фосфаты. Другие подходящие фармацевтически приемлемые соли широко известны специалистам в данной области техники и включают, например, соли, образованные с помощью муравьиной, уксусной, лимонной, щавелевой, винной или миндальной кислот, с помощью хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты; с помощью органических карбоновых, сульфоновых, сульфо- или фосфокислот или N-замещенных сульфаминовых кислот, например, уксусной

кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), пропионовой кислоты, гликолевой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, метилмалеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, глюконовой кислоты, глюкаровой кислоты, глюкуроновой кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, 2-феноксibenзойной кислоты, 2-ацетоксибензойной кислоты, эмбоновой кислоты, никотиновой кислоты или изоникотиновой кислоты и с помощью аминокислот, таких как 20 альфа-аминокислот, вовлеченные в синтез белков в природе, например, глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, а также с помощью фенилуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 2- или 3-фосфоглицерата, глюкозо-6-фосфата, N-циклогексилсульфаминовой кислоты (с образованием цикламатов) или с помощью других кислотных органических соединений, таких как аскорбиновая кислота.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в данном документе, могут быть изготовлены традиционным способом, например, посредством способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или лиофилизации. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения.

Подходящие композиции для перорального введения могут быть легко составлены путем объединения соединения, раскрытого в данном документе, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, широко известные в уровне техники. Такие вспомогательные вещества и носители позволяют составлять соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема внутрь пациентом, который подлежит лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления к соединению, раскрытому в данном документе, твердого вспомогательного вещества, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при необходимости подходящих вспомогательных средств с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители и целлюлозные препараты. При необходимости могут быть добавлены вещества для улучшения распадаемости таблеток. Фармацевтически приемлемые ингредиенты хорошо известны для различных типов составов и могут представлять собой, например, связующие (например, природные или синтетические полимеры), смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизирующие средства, материалы для нанесения покрытия, консерванты, красители, загустители, вспомогательные средства, антимикробные средства, антиоксиданты и носители для различных типов составов.

Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят перорально, то композиция, как правило, находится в форме твердого состава (например, таблетки, капсулы, пилюли, порошка или пастилки) или жидкого состава (например, водной суспензии, раствора, настойки или сиропа).

При введении в форме таблетки композиция может дополнительно содержать функциональное твердое вещество и/или твердый носитель, такой как желатин или вспомогательное средство. Таблетка, капсула и порошок могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 95% соединения и предпочтительно от приблизительно 15 до приблизительно 90% соединения.

При введении в форме жидкости или суспензии могут быть добавлены функциональная жидкость и/или жидкий носитель, такой как вода, углеводородный носитель или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может дополнительно содержать физиологический раствор, растворы сахарных спиртов, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. При введении в форме жидкости или суспензии композиция может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 90% по весу соединения, раскрытого в данном документе, и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 50% соединения, раскрытого в данном документе. В одном варианте осуществления предусмотрено, что жидкий носитель является неводным или по сути неводным. Композиция, предназначенная для введения в форме жидкости, может поставляться в виде быстрорастворимого твердого состава или суспензии для растворения непосредственно перед введением.

Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят посредством внутривенной, кожной или подкожной инъекции, композиция находится в форме апиrogenного, приемлемого для парентерального введения водного раствора. Получение таких приемлемых для парентерального введения растворов, имеющих соответствующие рН, изотоничность, стабильность и т. п., находится в пределах квалификации специалиста в данной области. Предпочтительная композиция для внутривенной, кожной или подкожной инъекции, как правило, содержит в дополнение к соединению, раскрытому в данном документе, изотоническую среду-носитель. Такие композиции могут быть получены для введения в виде растворов свободного основания или фармакологически приемлемых солей в воде, соответствующим образом смешанных с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты могут необязательно содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Инъекционные композиции могут включать стерильные водные растворы, суспензии или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов, суспензий или дисперсий. Во всех вариантах осуществления форма должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть устойчивой в условиях

изготовления и хранения и должна противостоять загрязняющему действию микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, благодаря необязательному включению консерванта. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), их подходящие смеси, а также растительные масла. В одном варианте осуществления предусмотрено, что носитель является неводным или по сути неводным. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц соединения в варианте осуществления в виде дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и т. п. Во множестве вариантов осуществления будет предпочтительным включение изотонических средств, например, сахаров или хлорида натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем применения в композициях средств замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы получают путем дополнения по мере необходимости активных соединений в требуемом количестве в соответствующем растворителе различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией путем фильтрации. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В варианте осуществления, представляющем собой стерильные порошки, предназначенные для получения стерильных инъекционных растворов, предпочтительные способы получения представляют собой методики вакуумной сушки и лиофильной сушки, которые обеспечивают получение порошка активного ингредиента плюс любого дополнительного необходимого ингредиента из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Составы с медленным высвобождением или замедленным высвобождением также могут быть получены с целью достижения контролируемого высвобождения активного соединения в контакте с жидкостями организма в желудочно-кишечном тракте и для обеспечения по сути постоянного и эффективного уровня активного соединения в плазме крови. Например, высвобождение может контролироваться одним или несколькими из растворения, диффузии и ионного обмена. Кроме того, подход с медленным высвобождением может усиливать абсорбцию через насыщаемые или ограничивающие пути в желудочно-кишечном тракте. Например, для данной цели соединение может быть встроено в полимерную матрицу из биологически разлагаемого полимера, водорастворимого полимера или смеси обоих и необязательно подходящих поверхностно-активных веществ. В данном контексте встраивание может означать включение

микрочастиц в матрицу полимеров. Составы с контролируемым высвобождением также получают путем инкапсуляции диспергированных микрочастиц или эмульгированных микрокапель с помощью известных технологий дисперсионного или эмульсионного покрытия.

Для введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению удобно доставлять в форме подачи распыляемого аэрозоля из упаковок под давлением или с помощью небулайзера с использованием подходящего пропеллента. В варианте осуществления аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена путем предоставления клапана для доставки отмеренного количества. Для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены капсулы и картриджи, например, из желатина, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции (например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии). Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в многодозовых контейнерах) с добавленным консервантом. Композиции могут принимать формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

Фармацевтические составы, предназначенные для парентерального введения, включают водные растворы соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединений могут быть получены в виде соответствующих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают жирные масла или синтетические сложные эфиры жирной кислоты. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений и обеспечивают получение высококонцентрированных растворов. Альтернативно композиция по настоящему изобретению может находиться в форме порошка, предназначенного для разбавления подходящей средой-носителем (например, стерильной апиrogenной водой) перед применением.

Соединения, раскрытые в данном документе также могут быть составлены в композиции для ректального введения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы (например, содержащие традиционные суппозиторные основы). В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть составлены с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или

ионообменных смол или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

В частности, соединение, раскрытое в данном документе, можно вводить перорально, буккально или сублингвально в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях, либо отдельно, либо в смеси со вспомогательными веществами, или в форме настоек или суспензий, содержащих ароматизирующие или красящие средства. Такие жидкие препараты могут быть получены с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие средства. Соединение также можно вводить парентерально, например внутривенно, внутримышечно, подкожно или интракоронарно. Для парентерального введения соединение лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли или сахарные спирты, такие как маннит или глюкоза, для придания раствору изотоничности с кровью.

Для ветеринарного применения соединение, раскрытое в данном документе, вводят в виде подходящего приемлемого состава в соответствии с обычной ветеринарной практикой. Ветеринарный врач может легко определить режим дозирования и путь введения, который наиболее подходит для конкретного животного.

В некоторых вариантах осуществления все необходимые компоненты для лечения нарушения, связанного с KRAS, с применением соединения, раскрытого в данном документе, либо отдельно, либо в комбинации с другим средством, или для вмешательства, традиционно выполняемого для лечения такого заболевания, могут быть упакованы в набор. Конкретно, в настоящем изобретении предусмотрен набор для применения при терапевтическом вмешательстве при заболевании, содержащий упакованный комплект лекарственных препаратов, которые включают соединение, раскрытое в данном документе, а также буферы и другие компоненты, предназначенные для получения доставляемых форм указанных лекарственных препаратов, и/или устройства для доставки таких лекарственных препаратов, и/или любые средства, которые применяют в комбинированной терапии с соединением, раскрытым в данном документе, и/или инструкции для лечения заболевания, находящиеся в упаковке с лекарственными препаратами. Инструкции могут быть зафиксированы на любом материальном носителе, таком как печатная бумага или считываемый компьютером магнитный или оптический носитель, или инструкции могут предоставляться в виде ссылки на удаленный компьютерный источник данных, такой как страница всемирной компьютерной сети, доступная через интернет.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное для лечения или предупреждения развития или для уменьшения выраженности существующих симптомов у субъекта, лечение которого осуществляют. Определение эффективных количеств находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного в данном документе.

Как правило, "терапевтически эффективная доза" относится к такому количеству соединения, которое приводит к достижению необходимого эффекта. Например, в одном предпочтительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, снижает активность KRAS на по меньшей мере 5% по сравнению с контролем, на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или на по меньшей мере 90%.

Количество вводимого соединения может зависеть от субъекта, лечение которого осуществляют, от возраста, состояния здоровья, пола и веса субъекта, вида одновременного лечения (если оно применяется), тяжести заболевания, характера необходимого эффекта, способа и частоты лечения и решения лечащего врача. Частота введения доз также может зависеть от фармакодинамических эффектов в отношении давления кислорода в артериальной крови. Однако наиболее предпочтительная доза может быть адаптирована в отношении отдельного субъекта, как это понятно и может быть определено специалистом в данной области без излишних экспериментов. Обычно это предусматривает корректировку стандартной дозы (например, снижение дозы, если пациент имеет низкий вес тела).

Хотя индивидуальные потребности варьируются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Для введения человеку при радикальном или профилактическом лечении состояний и нарушений, идентифицированных в данном документе, например, типичные дозы соединений по настоящему изобретению могут составлять от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, например по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг и предпочтительно 50 мг/кг или меньше, 40 мг/кг или меньше, 30 мг/кг или меньше, 20 мг/кг или меньше или 10 мг/кг или меньше, что может составлять, например, от приблизительно 2,5 мг/сутки ($0,5 \text{ мг/кг} \times 5 \text{ кг}$) до приблизительно 5000 мг/сутки ($50 \text{ мг/кг} \times 100 \text{ кг}$). Например, дозы соединений могут составлять от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,07 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,09 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от

приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 500 мг/сутки, от приблизительно 5 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки, от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 100 мг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 10 мг/сутки или от приблизительно 100 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки. Такие дозы могут быть введены в однократной дозе или они могут быть поделены на несколько доз.

Способы применения ингибиторов G12C KRAS

В настоящем изобретении предусмотрен способ подавления RAS-опосредованной сигнальной системы клетки, предусматривающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе. Подавление RAS-опосредованной передачи сигнала может быть оценено и продемонстрировано широким спектром путей, известных из уровня техники. Неограничивающие примеры включают демонстрацию (a) снижения GTPазной активности RAS; (b) снижения аффинности связывания GTP или повышения аффинности связывания GDP; (c) повышения Koff GTP или снижения Koff GDP; (d) снижения уровней молекул, опосредующих передачу сигнала, расположенных ниже в пути RAS, например, снижения уровней pMEK, pERK или pAKT; и/или (e) снижения степени связывания комплекса RAS с расположенными ниже в пути сигнальными молекулами, включая без ограничения Raf. Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения одного или нескольких из вышеуказанных.

В раскрытии также предусмотрены способы применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, включая без ограничения состояния, связанные с мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS (например, рак).

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения рака, причем способ предусматривает введение эффективного количества любой из вышеуказанных фармацевтических композиций, содержащих соединение, раскрытое в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак или рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желчного пузыря, рак щитовидной железы и рак желчных протоков.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ предусматривает определение того, есть ли у субъекта мутация G12C KRAS, HRAS или NRAS, и, если у субъекта определено наличие мутации G12C KRAS, HRAS или NRAS, то - введение субъекту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Раскрытые соединения подавляют независимый от якорных белков рост клеток и, следовательно, имеют потенциал к подавлению метастазирования опухолей.

Соответственно, в другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ подавления метастазирования опухолей, причем способ предусматривает введение эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

Мутации G12C KRAS, HRAS или NRAS также были идентифицированы при гемобластозах (например, виды рака, при которых поражается кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые варианты осуществления направлены на введение раскрытых соединений (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гемобластоза. Такие формы рака включают без ограничения лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в настоящем документе соединения могут использоваться для лечения заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфома из малых лимфоцитов (SLL), хронический миелолейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие виды лейкоза. В других вариантах осуществления соединения применимы для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинских лимфом. В различных вариантах осуществления соединения применимы для лечения злокачественных новообразований из плазматических клеток, таких как множественная миелома, лимфома из клеток мантийной зоны и макроглобулинемия Вальденстрема.

Определение того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может быть выполнено путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна в уровне техники (например № доступа NP203524).

Способы выявления мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Такие способы включают без ограничения анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-одноцепочечный конформационный полиморфизм (PCR-SSCP), анализы в которых используется ПЦР в режиме реального времени, секвенирование продуктов ПЦР, анализы, в которых используется проводимая в отношении мутантного аллеля специфическая ПЦР-амплификация (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймера, электрофорез, лигирование олигонуклеотидных зондов, гибридизационные анализы, анализы TaqMan, SNP-генотипирование, анализы плавления с высокой разрешающей способностью и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают в отношении мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS с помощью ПЦР в режиме реального времени. При ПЦР в режиме реального времени применяют флуоресцентные зонды,

специфичные в отношении мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS. Когда присутствует мутация, зонд связывается и выявляется флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS идентифицируют с применением способа прямого секвенирования специфических участков (например, экзон 2 и/или экзон 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS. Данная методика позволит идентифицировать все возможные мутации в секвенированном участке.

Способы выявления мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Такие способы включают без ограничения выявление мутантных KRAS, HRAS или NRAS с применением связывающего средства (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белков и Вестерн-блоттинг, а также прямое секвенирование пептида.

В способах определения того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может использоваться ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине образец, залитый в парафин. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующих опухолевых клеток (СТС). В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в ДНК или РНК.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который предусматривает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению субъекта, который страдает от рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, рак надпочечников в детском возрасте, виды рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды рака в детском возрасте, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (СМЛ), хронические миелолипролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, рак эндометрия, эпендимомы, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная

гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак ЖКТ, карциноидная опухоль ЖКТ, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипотарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным заболеванием, срединная карцинома, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и полости носа, рак околощитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмональная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходо-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимома и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходо-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычные виды рака у детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению неракового гиперпролиферативного нарушения, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или нарушение, связанное с предстательной железой (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (ВРН)).

В некоторых вариантах осуществления способы лечения направлены на лечение видов рака легкого, причем способы предусматривают введение эффективного количества любого из вышеописанных соединений (или фармацевтической композиции, содержащей его) субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого или крупноклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. Другие виды рака легкого, которые можно лечить с помощью раскрытых соединений, включают без ограничения железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные виды рака.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы модулирования

активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению. Модуляция может представлять собой подавление или активацию активности белка. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности белка, осуществляемые путем приведения G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению в растворе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения клетки, ткани или органа, которые экспрессируют белок, представляющий интерес, в контакт. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности белка у субъекта, включая без ограничения грызунов и млекопитающих (например, человека), осуществляемые путем введения субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления процент модуляции превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент подавления превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в клетке, осуществляемые путем приведения указанной клетки в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной клетке. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в ткани, осуществляемые путем приведения указанной ткани в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной ткани. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в организме, осуществляемые путем приведения указанного организма в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанном организме. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у животного, осуществляемые путем приведения указанного животного в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного животного. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у млекопитающего, осуществляемые путем приведения указанного млекопитающего в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы

подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у человека, осуществляемые путем приведения указанного человека в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного человека. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного активностью G12C KRAS, HRAS или NRAS у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Комбинированная терапия

В настоящем изобретении также предусмотрены способы осуществления вариантов комбинированной терапии, в которых средство, о котором известно, что оно модулирует другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов применяются в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и лучевой терапией, предназначенную для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

Множество химиотерапевтических веществ в настоящее время известны в уровне техники и могут быть применены в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Kyprolis® (карфилзомиб), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб), Venclexta™ (венетоклак) и Adriamycin™ (доксорубин), а также множество химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (Cytoxan™); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорциклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамидина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, Casodex™, хромомицины, дактиномицин, даунорубин, деторубин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин,

доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоклютетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел и доцетаксел; ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше.

Также в качестве подходящих химиотерапевтических веществ, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, в том числе, например, тамоксифен, (NolvadexTM), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); а также антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (СРТ-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO).

При необходимости соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекатумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид,

антрацендион, иммунотоксины к CD22, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиковон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимин, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотион, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтических композиций, предусмотренных в данном документе, в комбинации с лучевой терапией для подавления аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны из уровня техники, и данные методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном документе.

Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, включая без ограничения наружную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, лучевую терапию, обеспечиваемую имплантатом, стереотаксическую радиохимию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Применяемый в данном документе термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, вводимого в организм в опухоль или вблизи нее или в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин без ограничения предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего состояние клеток, по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие лучи, оказывающие терапевтическое действие. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, полученную из любого раствора радионуклида(радионуклидов), например, раствора I-125 или I-131, или

радиоактивная текучая среда может быть получена с использованием взвеси подходящей текучей среды, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(радионуклиды) может(могут) быть включен(включены) в состав геля или радиоактивных микросфер.

Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с определенным количеством одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

Антиангиогенные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназы 11), можно применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Антиангиогенные средства включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов COX-II включают алекоксиб, валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172, WO 96/27583, публикации заявки на европейский патент EP0818442, публикации заявки на европейский патент EP1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, публикации заявки на европейский патент 606046, публикации заявки на европейский патент 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO1999007675, публикации заявки на европейский патент EP1786785, публикации заявки на европейский патент № EP1181017, публикации заявки на патент США № US20090012085, публикации заявки на патент США US5863949, публикации заявки на патент США US5861510 и публикации заявки на европейский патент EP0780386, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются таковые, которые имеют небольшую активность ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т. е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, применимых в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в вариантах совместной терапии с другими противораковыми средствами, такими как ацеманнан, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминоклевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCER, анцестим, арглабин, триоксид мышьяка, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин, капецитабин, целмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин оксифосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин,

доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, НПТ-диклофенак, интерферон альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдрекломаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпозтин бета, этопозида фосфат, экземестан, экзисулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб зогамицин, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, зародышевый альфа-фетопротеин человека, ибандроновая кислота, идарубицин, (имиквимод, интерферон альфа, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-N1, интерферон альфа-n3, интерферон альфакон-1, интерферон-альфа, природный интерферон-бета, интерферон-бета-1а, интерферон бета-1b, интерферон-гамма, природный интерферон гамма-1а, интерферон гамма-1b, интерлейкин-1 бета, йобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномид, ленограстим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпрорелин, левамизол+фторурацил, лиарозол, лобоплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримостим, некомплементарная двухцепочечная РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон+пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый эритропозз-стимулирующий белок, октреотид NSC 631570, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пегинтерферон-альфа-2b, натрия пентозана полисульфат, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антиtimoцитарные поликлональные антитела кролика, полиэтиленгликоль интерферон-альфа-2а, порфимер натрия, ралоксифен, ралтитрексед, разбуриказа, рения Re 186 этидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самария (153 Sm) лексидронам, сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, стронция-89 хлорид, сурамин, тазонермин, тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тимальфазин, тиротропин альфа, топотекан, торемифен, тоситумомаб-иод 131, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трилостан, триметрексат, трипторелин, фактор некроза опухоли альфа, природный, убенимекс, вакцина от рака мочевого пузыря, вакцина Маруямы, вакцина на основе лизата меланомы, валрубицин, вертепорфин, винорелбин, вирулизин, зиностатин стималамер или золедроновая кислота; абареликс; AE 941 (Aetema), амбамустин, антисмысловой олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретинид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, иммуноген гастрин 17, HLA-B7 для генной терапии (Vical), гранулоцитный макрофаговый колониестимулирующий фактор, гистамин дигидрохлорид, ибритумомаб тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин-2, ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, моноклональное антитело CA 125 (Biomira), противораковые моноклональные антитела (Japan Pharmaceutical Development), моноклональные антитела HER-2 и Fc (Medarex), идиотипическое моноклональное

антитело 105AD7 (CRC Technology), идиотипическое моноклональное антитело CEA (Trilex), моноклональное антитело LYM-1-иод 131 (Techniclone), моноклональное антитело к полиморфному эпителиальному муцину, меченное иттрием 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок P 30, пегвизомант, пеметрексед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, спарфозиновая кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN, в настоящее время Pfizer, Inc.), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбopoэтин, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, противораковая вакцина (Biomira), противомеланомная вакцина (Нью-Йоркский университет), противомеланомная вакцина (институт Слоуна-Кеттеринга), вакцина на основе онколизата меланомы (Нью-Йоркский медицинский колледж), вакцина на основе лизатов клеток вирусной меланомы (Королевская больница Ньюкасла) или валсподар.

Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно применять с ингибиторами VEGFR. Другие соединения, описанные в следующих патентах и заявках на патенты, можно применять в комбинированной терапии: US 6258812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6235764, WO 01/32651, US 6630500, US 6515004, US 6713485, US 5521184, US 5770599, US 5747498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5990141, WO 00/12089 и WO 00/02871.

В некоторых вариантах осуществления комбинация предусматривает композицию по настоящему изобретению в комбинации с по меньшей мере одним антиангиогенным средством. К таким средствам относятся без ограничения полученные *in vitro* синтетическим путем химические композиции, антитела, антигенсвязывающие участки, радионуклиды, а также их комбинации и конъюгаты. Средство может представлять собой агонист, антагонист, аллостерический модулятор, токсин или, более широко, может действовать ингибирующим или стимулирующим образом на свою мишень (например, активация или ингибирование рецептора или фермента) и тем самым способствует гибели клеток или останавливает клеточный рост.

Иллюстративные антиангиогенные средства включают ERBITUX™ (IMC-C225), средства, ингибирующие KDR (рецептор домена киназы) (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с рецептором домена киназы), средства, представляющие собой антитела к VEGF (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с VEGF, или растворимые рецепторы VEGF или их лигандсвязывающий участок), такие как AVASTIN™ или VEGF-TRAP™, и средства, представляющие собой антитела к рецептору VEGF (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), средства, ингибирующие EGFR (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), такие как Vectibix (панитумумаб), IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), средства, представляющие собой антитела к Ang1 и Ang2 (например, антитела или

антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним или с их рецепторами, например, Tie2/Тек), а также ингибирующие средства, представляющие собой антитела к Tie2-киназе (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней). Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать одно или несколько средств (например, антитела, антигенсвязывающие участки или растворимые рецепторы), которые специфически связываются и ингибируют активность факторов роста, таких как антагонисты фактора роста гепатоцитов (HGF, также известного как рассеивающий фактор) и антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с его рецептором "c-met".

Другие антиангиогенные средства включают кампат, IL-8, В-FGF, антагонисты Тек (Ceretti et al., публикация заявки на патент США № 2003/0162712, патент США № 6413932), средства, представляющие собой антитела к TWEAK (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки или антагонисты растворимого рецептора TWEAK, см. Wiley, патент США № 6727225), домен дизинтегрин ADAM в качестве антагониста связывания интегрин с его лигандами (Fanslow et al., публикация заявки на патент США № 2002/0042368), специфически связывающиеся антитела к eph-рецептору и/или антитела к эфрину или антигенсвязывающие участки (патенты США №№ 5981245, 5728813, 5969110, 6596852, 6232447, 6057124 и члены их патентного семейства) и антагонисты, представляющие собой антитела к PDGF-BB (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки), а также антитела или антигенсвязывающие участки, специфически связывающиеся с PDGF-BB-лигандами, и средства, представляющие собой ингибиторы PDGFR-киназы (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней).

Дополнительные антиангиогенные/противоопухолевые средства включают: SD-7784 (Pfizer, США); циленгитид (Merck KGaA, Германия, EPO 770622); пегаптаниб октанатрия (Gilead Sciences, США); альфастатин (BioActa, Великобритания); М-PGA (Celgene, США, US 5712291); илломастат (Arriva, США, US 5892112); эмксаниб (Pfizer, США, US 5792783); ваталаниб (Novartis, Швейцария); 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); TLC ELL-12 (Elan, Ирландия); анекортав ацетат (Alcon, США); моноклональное антитело альфа-D148 (Amgen, США); CEP-7055 (Cephalon, США); моноклональное антитело к Vn (Crucell, Нидерланды) DAC:антиангиоген (ConjuChem, Канада); ангиоцидин (InKine Pharmaceutical, США); KM-2550 (Kyowa Hakko, Япония); SU-0879 (Pfizer, США); CGP-79787 (Novartis, Швейцария, EP 970070); технология ARGENT (Ariad, США); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, США); фрагмент фибриногена-E (BioActa, Великобритания); ингибитор ангиогенеза (Trigen, Великобритания); ТВС-1635 (Encysive Pharmaceuticals, США); SC-236 (Pfizer, США); АВТ-567 (Abbott, США); метастатин (EntreMed, США); ингибитор ангиогенеза (Triper, Швеция); маспин (Sosei, Япония); 2-метоксиэстрадиол (Oncology Sciences

Corporation, США); ER-68203-00 (IVAX, США); бенефин (Lane Labs, США); Tz-93 (Tsumura, Япония); TAN-1120 (Takeda, Япония); FR-111142 (Fujisawa, Япония, JP 02233610); тромбоцитарный фактор 4 (RepliGen, США, EP 407122); антагонист фактора роста сосудистого эндотелия (Borean, Дания); бевацизумаб (pINN), (Genentech, США); ингибиторы ангиогенеза (SUGEN, США); XL 784 (Exelixis, США); XL 647 (Exelixis, США); моноклональное антитело, альфа5бета3 интегрин второго поколения (Applied Molecular Evolution, США и MedImmune, США); средство для генной терапии ретинопатии (Oxford BioMedica, Великобритания); энзастаурина гидрохлорид (USAN) (Lilly, США); CEP 7055 (Cephalon, США и Sanofi-Synthelabo, Франция); BC 1 (Институт исследований злокачественных опухолей Генуи, Италия); ингибитор ангиогенеза (Alchemia, Австралия); антагонист VEGF (Regeneron, США); антиангиогенные препараты на основе rVPI 21 и VPI (ХОМА, США); PI 88 (Progen, Австралия); циленгитид (pINN) (Merck KGaA, Германия; Мюнхенский технический университет, Германия, Клиника и исследовательский фонд Скриппса, США); цетуксимаб (INN) (Aventis, Франция); AVE 8062 (Ajinomoto, Япония); AS 1404 (Лаборатория онкологических исследований, Новая Зеландия); SG 292 (Telios, США); эндостатин (Бостонская детская больница, США); ATN 161 (Attenuon, США); ангиостатин (Бостонская детская больница, США); 2-метоксиэстрадиол (Бостонская детская больница, США); ZD 6474 (AstraZeneca, Великобритания); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Великобритания); PPI 2458 (Praecis, США); AZD 9935 (AstraZeneca, Великобритания); AZD 2171 (AstraZeneca, Великобритания); ваталаниб (pINN) (Novartis, Швейцария и Schering AG, Германия); ингибиторы сигнального пути тканевого фактора (EntreMed, США); пегаптаниб (Pinn) (Gilead Sciences, США); ксанторизол (Университет Енсе, Южная Корея); генноинженерная вакцина, VEGF-2 (Клиника и исследовательский фонд Скриппса, США); SPV5.2 (Supratek, Канада); SDX 103 (Калифорнийский университет в Сан-Диего, США); PX 478 (ProlX, США); метастатин (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); тропонин I (Гарвардский университет, США); SU 6668 (SUGEN, в настоящее время Pfizer, Inc., США); OXI 4503 (OXiGENE, США); о-гуанидины (Dimensional Pharmaceuticals, США); мотупорамин С (Университет Британской Колумбии, Канада); CDP 791 (Celltech Group, Великобритания); атипримод (pINN) (GlaxoSmithKline, Великобритания); E 7820 (Eisai, Япония); CYC 381 (Гарвардский университет, США); AE 941 (Aeterna, Канада); вакцина от ангиогенеза (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); ингибитор активатора плазминогена урокиназы (Dendreon, США); оглуфанид (pINN) (Melmotte, США); ингибиторы HIF-1альфа (Xenova, Великобритания); CEP 5214 (Cephalon, США); BAY RES 2622 (Bayer, Германия); ангиоцидин (InKine, США); A6 (Angstrom, США); KR 31372 (Корейский исследовательский институт химической технологии, Южная Корея); GW 2286 (GlaxoSmithKline, Великобритания); ЕНТ 0101 (ExonHit, Франция); CP 868596 (Pfizer, США); CP 564959 (OSI, США); CP 547632 (Pfizer, США); 786034 (GlaxoSmithKline, Великобритания); KRN 633 (Kirin Brewery, Япония); система внутриглазной доставки лекарственных средств, 2-

метоксиэстрадиол (EntreMed, США); ангинекс (Маастрихтский университет, Нидерланды, и Миннесотский университет, США); АВТ 510 (Abbott, США); ААL 993 (Novartis, Швейцария); VEGI (ProteomTech, США); ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (Национальный институт старения, США); SU 11248 (Pfizer, США и SUGEN США); АВТ 518 (Abbott, США); УН16 (Yantai Rongchang, Китай); S-3APG (Бостонская детская больница, США и EntreMed, США); моноклональное антитело, KDR (ImClone Systems, США); моноклональное антитело, альфа5бета1 (Protein Design, США); ингибитор киназы KDR (Celltech Group, Великобритания, и Johnson & Johnson, США); GFB 116 (Южно-Флоридский университет, США, и Йельский университет, США); CS 706 (Sankyo, Япония); пролекарство комбретастинов А4 (университет штата Аризона, США); хондроитиназа АС (IBEX, Канада); ВАУ RES 2690 (Bayer, Германия); АГМ 1470 (Гарвардский университет, США, Takeda, Япония, и ТАР, США); АГ 13925 (Agouron, США); тетрагиолибдат (Мичиганский университет, США); GCS 100 (Университет Уэйна, США) CV 247 (Ivy Medical, UK); СКД 732 (Chong Kun Dang, Южная Корея); моноклональное антитело, фактор роста сосудистого эндотелия (Xenova, Великобритания); ирсогладин (INN) (Nippon Shinyaku, Япония); RG 13577 (Aventis, Франция); WX 360 (Wilex, Германия); скваламин (pINN) (Genaera, США); RPI 4610 (Sirna, США); средство терапии рака (Marinova, Австралия); ингибиторы гепараназы (InSight, Израиль); KL 3106 (Kolon, Южная Корея); хонокиол (Университет Эмори, США); ZK CDK (Schering AG, Германия); ZK Angio (Schering AG, Германия); ZK 229561 (Novartis, Швейцария, и Schering AG, Германия); XMP 300 (ХОМА, США); VGA 1102 (Taisho, Япония); модуляторы рецепторов VEGF (Фармакопоя США); антагонисты VE-кадгерина-2 (ImClone Systems, США); вазостатин (Национальный институт здоровья, США); вакцина Flk-1 (ImClone Systems, США); TZ 93 (Tsumura, Япония); тумстатин (больница Бет-Изрэйел, США); укороченный растворимый FLT 1 (рецептор 1 фактора роста сосудистого эндотелия) (Merck & Co, США); лиганды Tie-2 (Regeneron, США) и ингибитор тромбоспондина 1 (Фонд здоровья, образования и исследований Аллегейни, США).

Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин А1, 5-амино-4-имидазолкарбоксамидрибозид (AICAR), токсины водорослей, подавляющие аутофагию, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2А или типа 1, аналоги сАМР и лекарственные средства, которые повышают уровни сАМР, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуридрибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, в том числе без ограничения АТG5 (которые вовлечены в аутофагию).

Дополнительные фармацевтически активные соединения/средства, которые можно применять в лечении видов рака и которые можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению включают эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, панитумумаб, пэгфилграстим, палифермин, филграстим, деносумаб, анцестим, АМG 102, АМG 176, АМG 386, АМG 479, АМG 655, АМG 745, АМG 951 и

AMG 706 или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления композицию, представленную в данном документе, вводят совместно с химиотерапевтическим средством. Подходящие химиотерапевтические средства могут включать природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорелбин), паклитаксел, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), митомицин, ферменты (например, L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает его клетки, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин), антитромбоцитарные средства, антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосамид и аналоги, мелфалан и хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин и тиотепа), ингибиторы CDK (например, селициклиб, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, динациклиб, P27-00, AT-7519, RGB286638 и SCH727965), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, а также стрептозоцин), тразенес-дакарбазинин (DTIC), антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат), пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин и цитарабин), пуриновые аналоги и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксаденозин), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, экземестан и летрозол) и координационные комплексы платины (например, цисплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) (например, трихостатин, натрия бутират, апицидан, субероиланилидгидроаминовая кислота, вориностат, LBH 589, ромидеписин, ACY-1215 и панобиностат), ингибиторы mToc (например, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус и сиролимус), ингибиторы KSP(Eg5) (например, Argy 520), связывающиеся с ДНК средства (например, Zalypsis), ингибитор P13K дельта (например, GS-1101 и TGR-1202), ингибитор P13K дельта и гамма (например, CAL-130), ингибитор мультикиназы (например, TG02 и сорафениб), гормоны (например, эстроген) и агонисты гормонов, такие как агонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) (например, гозерелин, лейпролид и трипторелин), BAFF-нейтрализующее антитело (например, LY2127399), ингибиторы ИКК, ингибиторы p38MAPK, антитела к IL-6 (например, CNTO328), ингибиторы теломеразы (например, GRN 163L), ингибиторы авроракиназы (например, MLN8237), моноклональные антитела поверхности клеток (например, антитела к CD38 (HUMAX-CD38), антитела к CS1 (например, элотузумаб), ингибиторы HSP90 (например, 17 AAG и KOS 953), ингибиторы P13K/Akt (например, перифозин), ингибитор Akt (например, GSK-2141795), ингибиторы PKC (например, энзастаурин), разновидности FTI (например, Zarnestra™), антитела к CD138 (например, BT062), ингибитор специфичной киназы Toc1/2 (например, INK128),

ингибитор киназы (например, GS-1101), ER/UPR нацеливающее средство (например, МКС-3946), ингибитор cFMS (например, ARRY-382), ингибитор JAK1/2 (например, CYT387), ингибитор PARP (например, олапариб и велипариб (ABT-888)), антагонист BCL-2. Другие химиотерапевтические средства могут включать мехлорэтамин, камптотecin, ифосфамид, тамоксифен, ралоксифен, гемцитабин, навелбин, сорафениб или любой аналог или производный вариант вышеуказанных.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургией и иммунотерапией, при этом такие виды терапии широко известны специалистам в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят совместно со стероидом. Подходящие стероиды могут включать без ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуопинолон ацетонид, флуоцинонид, флуокортин бутил, флуокортолон, флуорометолон, флуперолон ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазол, галометазон, гидрокортизон, лотепреднол этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фуруат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолон 25-диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон бенетонид, триамцинолон гексацетонид, а также их соли и/или производные. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительными фармацевтически активными средствами, которые лечат тошноту. Примеры средств, которые можно применять для лечения тошноты, включают дронабинол, гранисетрон, метоклопрамид, ондансетрон и прохлорпемазин или их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительным фармацевтически активным соединением, которое нарушает или ингибирует сигнальные пути RAS-RAF-ERK или PI3K-AKT-TOR. В других таких комбинациях дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой антагонист PD-1 и PD-L1. Соединения или фармацевтические композиции по настоящему раскрытию также можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из ингибиторов EGFR, ингибиторов MEK, ингибиторов PI3K, ингибиторов AKT, ингибиторов TOR, ингибиторов Mcl-1, ингибиторов BCL-2, ингибиторов SHP2, ингибиторов протеасом и иммунных терапевтических препаратов, включая моноклональные антитела, иммуномодулирующие имиды (IMiD), средства, представляющие собой антитела к PD-1, PDL-1, CTLA4, LAG1 и OX40, агонисты GITR,

CAR-T-клетки и BiTE.

Ингибиторы EGFR включают без ограничения низкомолекулярные антагонисты, ингибиторы на основе антител или специфические антисмысловые нуклеотид или siRNA. Применимые ингибиторы EGFR на основе антител включают цетуксимаб (эрбитукс), панитумумаб (вектибикс), залутумумаб, нимотузумаб и матузумаб. Низкомолекулярные антагонисты EGFR включают gefитиниб, эрлотиниб (тарцева) и совсем недавно разработанный лапатиниб (тайкерб). См., например, Yan L, et. al., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development*, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8 и Paez J G, et. al., *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy*, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

Неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанных в следующих патентных публикациях, и все фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных ингибиторов EGFR: заявка на европейский патент EP 520722, опубликованная 30 декабря 1992 г.; заявка на европейский патент EP 566226, опубликованная 20 октября 1993 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/33980, опубликованная 31 октября 1996 г.; патент США № 5747498, выданный 5 мая 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/30347, опубликованная 3 октября 1996 г.; заявка на европейский патент EP 787772, опубликованная 6 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/30034, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/30044, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/38994, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/49688, опубликованная 31 декабря 1997 г.; заявка на европейский патент EP 837063, опубликованная 22 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02434, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/38983, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/19774, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/19970, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/13771, опубликованная 17 апреля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02437, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02438, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32881, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на патент Германии DE 19629652, опубликованная 29 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/33798, опубликованная 6 августа 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на европейский патент

EP 682027, опубликованная 15 ноября 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/02266, опубликованная 23 января 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/27199, опубликованная 31 июля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/07726, опубликованная 26 февраля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/34895, опубликованная 25 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/31510', опубликованная 10 октября 1996 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14449, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14450, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14451, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/09847, опубликованная 13 апреля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/19065, опубликованная 29 мая 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/17662, опубликованная 30 апреля, 1998 г.; патент США № 5789427, выданный 4 августа 1998 г.; патент США № 5650415, выданный 22 июля 1997 г.; патент США № 5656643, выданный 12 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35146, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35132, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/07701, опубликованная 18 февраля 1999 г.; и публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 92/20642, опубликованная 26 ноября 1992 г. Дополнительные неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанный в Traxler, P., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents* 8(12):1599-1625.

Ингибиторы EGFR на основе антител включают любое антитело к EGFR или фрагмент антитела, которые могут частично или полностью блокировать активацию EGFR с помощью его природного лиганда. Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR на основе антител включают таковые, описанные в Modjtahedi, H., et al., 1993, *Br. J. Cancer* 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, *Cancer* 77:639-645; Goldstein et al., 1995, *Clin. Cancer Res.* 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, *Cancer Res.* 59(8):1935-40 и Yang, X., et al., 1999, *Cancer Res.* 59:1236-1243. Таким образом, ингибитор EGFR может представлять собой моноклональное антитело Mab E7.6.3 (Yang, 1999 выше) или Mab C225 (№ доступа ATCC HB-8508) или антитело или фрагмент антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с ним.

Ингибиторы KRAS^{G12C} по настоящему изобретению можно применять в комбинации с ингибиторами MEK. Конкретные ингибиторы MEK, которые можно применять в комбинациях с настоящим изобретением, включают PD-325901, траметиниб, пимасертиб, MEK162 [также известный как биниметиниб], TAK-733, GDC-0973 и AZD8330. Конкретный ингибитор MEK, который можно применять вместе с ингибитором KRAS^{G12C} в комбинациях по настоящему изобретению, представляет собой траметиниб

(торговое название: Mekinist[®], коммерчески доступный от Novartis Pharmaceuticals Corp.). Другой конкретный ингибитор МЕК представляет собой N-(((2R)-2,3-дигидроксипропил)окси)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамид, также известный как AMG 1009089, 1009089 или PD-325901. Другой конкретный ингибитор МЕК, который можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включает кобиметиниб. Ингибиторы МЕК включают без ограничения CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886 и ARRY-438162.

PI3K ингибиторы включают без ограничения вортманнин, 17-гидроксивортманниновые аналоги, описанные в WO 06/044453, 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в РСТ-публикациях №№ WO 09/036082 и WO 09/055730), 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-c]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в РСТ-публикации № WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (описанный в РСТ-публикации № WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4H-1-бензопиран-4-он, доступный от Axon Medchem), PI 103 гидрохлорид (3-[4-(4-морфолинилпиридо-[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенол гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 75 (N'-[(1E)-(6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-N,2-диметил-5-нитробензолсульфоно-гидразид гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигидро-имидазо[1,2-c]хиназолин-5-ил)-никотинамид, доступный от Axon Medchem), GDC-0941 бисмезилат (2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидинбисмезилат, доступный от Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион, доступный от Axon Medchem) и TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолинил)-9-[1-(фениламино)этил]-4H-пиридо-[1,2-a]пиримидин-4-он, доступный от Axon Medchem), XL-765 и XL-147. Другие ингибиторы PI3K включают деметоксивиридин, перифосин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломид 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 и AEZS-136.

Ингибиторы АКТ включают без ограничения Akt-1-1 (ингибирует Akt1) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (ингибирует Akt1 и 2) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (например, Jin et al. (2004) *Br. J. Cancer* 91, 1808-12); 1-H-имидазо[4,5-c]пиридиниловые соединения (например, WO 05011700); индол-3-карбинол и его производные (например, патент США № 6656963; Sarkar and Li (2004) *J Nutr.* 134(12 Suppl), 3493S-3498S); перифосин (например, мешает мембранной локализации Akt; Dasmahapatra et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); эфир фосфатидилинозитола, липидные аналоги (например, Gills and Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97); и трицирибин (TCN или API-2 или NCI идентификатор: NSC 154020; Yang et al. (2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9).

Ингибиторы TOR включают без ограничения AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролимус, АТР-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30 и Torin 1. Другие ингибиторы TOR в энхансере FKBP12; рапамицины и их производные, включая: CCI-779 (темсиролимус), RAD001 (эверолимус; WO 9409010) и AP23573; рапалоги, например, как раскрыто в WO 98/02441 и WO 01/14387, например, AP23573, AP23464 или AP23841; 40-(2-гидроксиэтил)рапамицин, 40-[3-гидрокси(гидроксиметил)метилпропаноат]-рапамицин (также называемый CC1779), 40-эпи-(тетразолит)-рапамицин (также называемый АВТ578), 32-деоксоррапамицин, 16-пентинилокси-32(S)-дигидрорапамицин и другие производные, раскрытые в WO 05005434; производные, раскрытые в патенте США № 5258389, WO 94/090101, WO 92/05179, патенте США № 5118677, патенте США № 5118678, патенте США № 5100883, патенте США № 5151413, патенте США № 5120842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 и патенте США № 5256790; фосфор-содержащие рапамициновые производные (например, WO 05016252); 4H-1-бензопиран-4-оновые производные (например, предварительная заявка на патент США № 60/528340).

Ингибиторы MCL-1 включают без ограничения AMG-176, MIK665 и S63845. Белок 1 клеток миелоидного лейкоза (MCL-1) является одним из ключевых антиапоптотических членов семейства белков В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2). Сверхэкспрессия MCL-1 была тесно связана с прогрессированием опухоли, а также с устойчивостью не только к традиционным химиотерапевтическим средствам, но также и к нацеливаемым терапевтическим средствам, включая ингибиторы BCL-2, такие как АВТ-263.

Ингибиторы KRAS^{G12C} также можно применять в комбинации с ингибиторами SHP2 в настоящем изобретении. Ингибиторы SHP2, которые можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включают без ограничения SHP099 и RMC-4550 или RMC-4630 от Revolutions Medicines в Редвуд-Сити, Калифорния.

Ингибиторы протеасом включают без ограничения Kyprolis[®](карфилзомиб), Velcade[®](бортезомиб) и опрозомиб.

Иммунные терапевтические препараты включают без ограничения средства, представляющие собой антитела к PD-1, средства, представляющие собой антитела к PDL-1, средства, представляющие собой антитела к CTLA-4, средства, представляющие собой антитела к LAG1, и средства, представляющие собой антитела к OX40.

Моноклональные антитела включают без ограничения Darzalex[®] (даратумумаб), Herceptin[®] (трастузумаб), Avastin[®] (бевацизумаб), Rituxan[®] (ритуксумаб), Lucentis[®] (ранибизумаб) и Eylea[®] (афлиберцепт).

Иммуномодулирующие средства (IMiD) представляют собой класс иммуномодулирующих лекарственных средств (лекарственных средств, которые регулируют иммунные ответы), содержащих имидную группу. Класс IMiD включает талидомид и его аналоги (леналидомид, помалидомид и апремиласт).

Ингибиторы, направленные против PD-1, включая без ограничения антитела,

включают без ограничения пембролизумаб (Keytruda[®]) и ниволумаб (Opdivo[®]). Иллюстративные антитела к PD-1 и способы их применения описаны Goldberg et al., *Blood* 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., *Clin. Cancer Res.* 13(6):1757-1761 (2007) и Korman et al., международная заявка № PCT/JP2006/309606 (публикация № WO 2006/121168 A1), каждый из которых прямо включен посредством ссылки в данном документе. Включают: Yervoy[™] (ипилимумаб) или тремелимумаб (к CTLA-4), галиксимаб (к B7.1), BMS-936558 (к PD-1), MK-3475 (к PD-1), AMP224 (к B7DC), BMS-936559 (к B7-H1), MPDL3280A (к B7-H1), MEDI-570 (к ICOS), AMG557 (к B7H2), MGA271 (к B7H3), IMP321 (к LAG-3), BMS-663513 (к CD137), PF-05082566 (к CD137), CDX-1127 (к CD27), антитела к OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (к OX40L), атацицепт (к TACI), CP-870893 (к CD40), лукатумумаб (к CD40), дацетузумаб (к CD40), муромонаб-CD3 (к CD3), ипилумумаб (к CTLA-4). Иммунные терапевтические препараты также включают генетически сконструированные Т-клетки (например, клетки CAR-T) и биспецифические антитела (например, BiTE).

Агонисты GITR включают без ограничения слитые белки GITR и антитела к GITR (например, бивалентные антитела к GITR), такие как белок слияния GITR, описанный в патенте США № 6111090box.c, европейском патенте № 090505B1, патенте США № 8586023, PCT-публикациях №№ WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело к GITR, описанное, например, в патенте США № 7025962, европейском патенте № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, европейском патенте № EP 1866339, PCT-публикации № WO 2011/028683, PCT-публикации № WO 2013/039954, PCT-публикации № WO 2005/007190, PCT-публикации № WO 2007/133822, PCT-публикации № WO 2005/055808, PCT-публикации № WO 99/40196, PCT-публикации № WO 2001/03720, PCT-публикации № WO 99/20758, PCT-публикации № WO 2006/083289, PCT-публикации № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и PCT-публикации № WO 2011/051726.

Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от состояния, лечение которого осуществляют. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению будут вводить совместно с другими средствами, описанными выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в данном документе, вводят одновременно или отдельно со вторым средством. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и отдельное введение. То есть соединение, описанное в данном документе, и любое из средств, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной и той же лекарственной форме и введены одновременно. Альтернативно соединение по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте за введением

соединения по настоящему изобретению может сразу следовать введение любого из средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить раздельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет назначаться специалистом в области здравоохранения, который прописывает лечение.

Все патенты и другие публикации, изложенные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки.

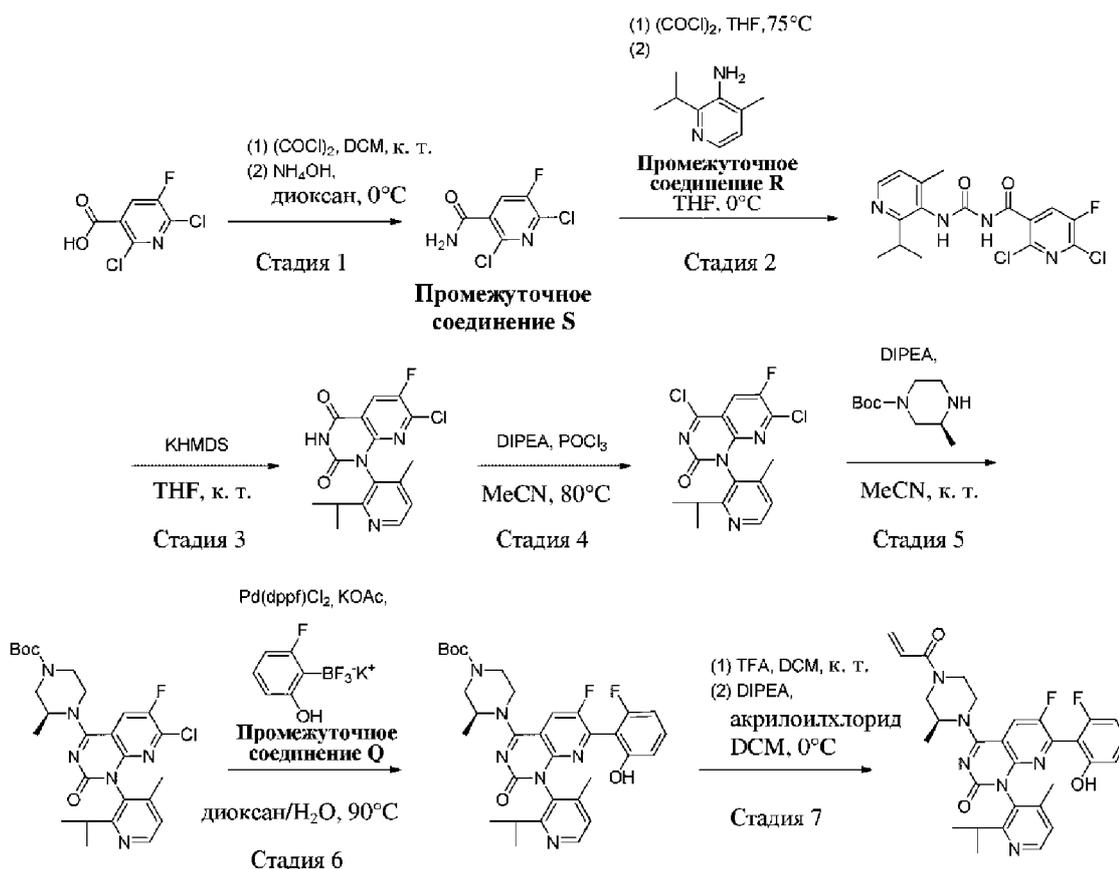
Способы, представленные ниже, иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Такие способы предназначены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким-либо образом.

Соответствующие способы по настоящему изобретению

Следующие промежуточные соединения, относящиеся к 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-ону, являются иллюстративными примерами настоящего изобретения и не предназначены для истолкования в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения.

Синтез соединения 9 и соответствующих промежуточных соединений описан в заявке на патент США с серийным № 15/984855, поданной 21 мая 2018 г., которая испрашивает приоритет и испрашивает преимущество по предварительной заявке США № 62/509629, поданной 22 мая 2017 г., которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

6-Фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он получали с использованием следующего способа, в котором изомеры конечного продукта выделяли посредством хиральной хроматографии.



Стадия 1: 2,6-дихлор-5-фторникотинамид (промежуточное соединение S). К смеси 2,6-дихлор-5-фтор-никотиновой кислоты (4,0 г, 19,1 ммоль, AstaTech Inc., Бристоль, Пенсильвания) в дихлорметане (48 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 11,9 мл, 23,8 ммоль) с последующим добавлением каталитического количества DMF (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (48 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор гидроксида аммония (28,0-30% в пересчете на NH₃, 3,6 мл, 28,6 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью смеси 1:1 EtOAc/гептан и встряхивали в течение 5 мин, затем фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества удаляли, и оставшийся исходный раствор частично концентрировали до половины объема и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества промывали с помощью гептана и высушивали в печи с пониженным давлением (45°C) в течение ночи с получением 2,6-дихлор-5-фторникотинамида. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,23 (d, *J*=7,9 Гц, 1 H) 8,09 (br s, 1 H) 7,93 (br s, 1 H). *масса/заряд* (ESI, +ve ион): 210,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамид. К охлажденной льдом взвеси 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (промежуточное соединение S, 5,0 г, 23,9 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 14,4 мл, 28,8 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч, затем нагревание останавливали и реакционную смесь концентрировали до половины объема. После

охлаждения до 0°C добавляли THF (20 мл) с последующим добавлением по каплям раствора 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (промежуточное соединение **R**, 3,59 г, 23,92 ммоль) в THF (10 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем гасили с помощью смеси 1:1 солевого раствора и насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 385,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К охлажденному льдом раствору 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (9,2 г, 24,0 ммоль) в THF (40 мл) медленно добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 50,2 мл, 50,2 ммоль) с помощью шприца. Ледяную баню удаляли, и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,27 (br s, 1H), 8,48-8,55 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 2,87 (quin, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,99-2,06 (m, 3H), 1,09 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 1,01 (d, *J*=6,6 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ: -126,90 (s, 1F). *масса/заряд* (ESI, +ve ион): 349,1 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-он. К раствору 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (4,7 г, 13,5 ммоль) и DIPEA (3,5 мл, 20,2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (1,63 мл, 17,5 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 367,1 (M+H)⁺.

Стадия 5: (*S*)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат. К охлажденному льдом раствору 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она (13,5 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DIPEA (7,1 мл, 40,3 ммоль) с последующим добавлением (*S*)-4-*N*-Вос-2-метилпиперазина (3,23 г, 16,1 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью холодного насыщенного водного раствора бикарбоната

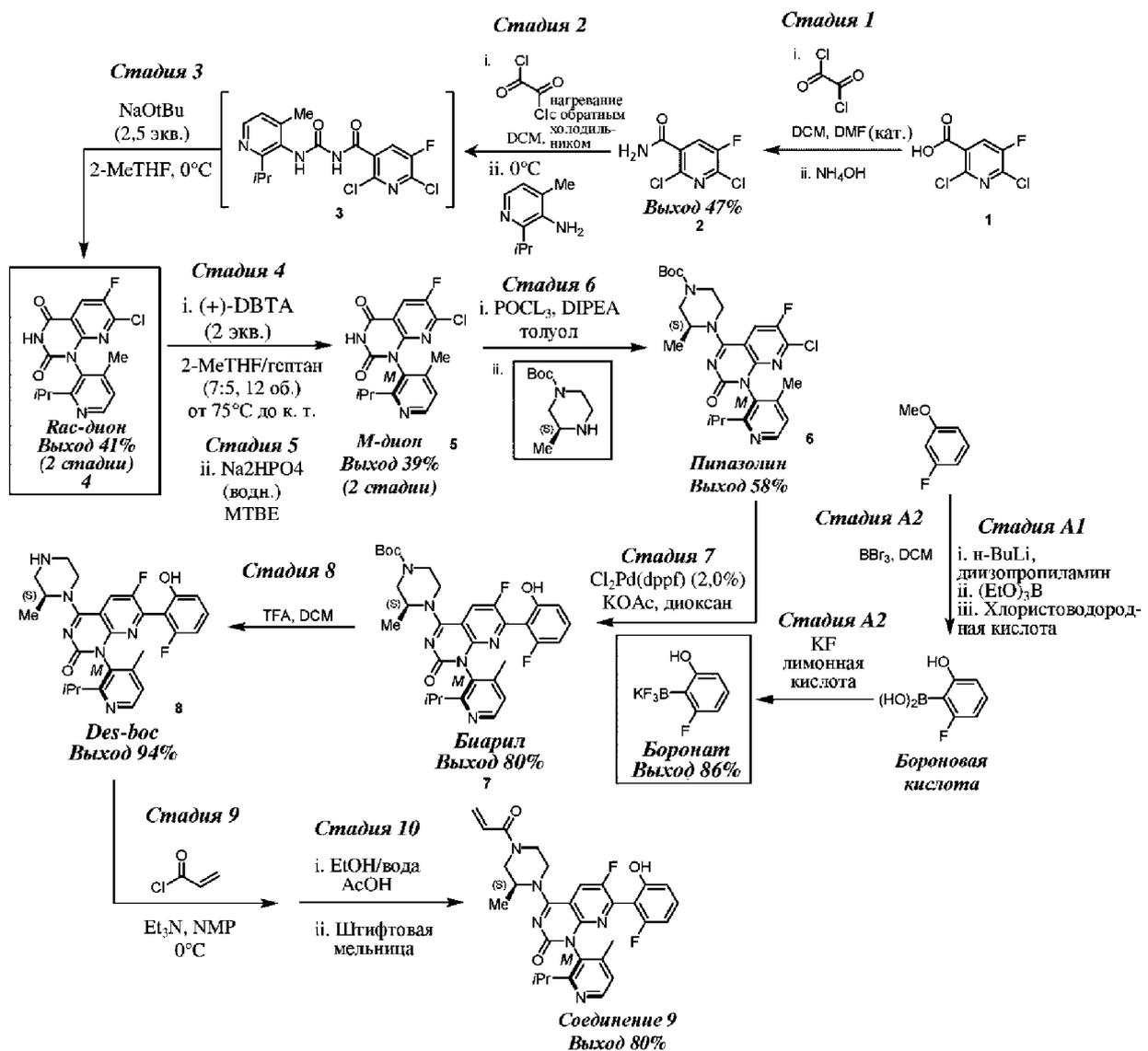
натрия (200 мл) и EtOAc (300 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин, слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (1x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% EtOAc/гептан) с получением (*S*)-*трет*-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата. *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 531,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: (3*S*)-*трет*-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат. Смесь (*S*)-*трет*-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (4,3 г, 8,1 ммоль), трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)бората калия (**промежуточное соединение Q**, 2,9 г, 10,5 ммоль), ацетата калия (3,2 г, 32,4 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (661 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) дегазировали с помощью азота в течение 1 мин. Добавляли дезоксигенированную воду (14 мл) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, гасили ее с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и DCM (1x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-60% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (3*S*)-*трет*-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,19 (br s, 1 H), 8,38 (d, *J*=5,0 Гц, 1 H), 8,26 (dd, *J*=12,5, 9,2 Гц, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,18 (d, *J*=5,0 Гц, 1 H), 6,72 (d, *J*=8,0 Гц, 1 H), 6,68 (t, *J*=8,9 Гц, 1 H), 4,77-4,98 (m, 1 H), 4,24 (br t, *J*=14,2 Гц, 1 H), 3,93-4,08 (m, 1 H), 3,84 (br d, *J*=12,9 Гц, 1 H), 3,52-3,75 (m, 1 H), 3,07-3,28 (m, 1 H), 2,62-2,74 (m, 1 H), 1,86-1,93 (m, 3 H), 1,43-1,48 (m, 9 H), 1,35 (dd, *J*=10,8, 6,8 Гц, 3 H), 1,26-1,32 (m, 1 H), 1,07 (dd, *J*=6,6, 1,7 Гц, 3 H), 0,93 (dd, *J*=6,6, 2,1 Гц, 3 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ: -115,65 (s, 1 F), -128,62 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI, +ve ион): 607,3 (M+H)⁺.

Стадия 7: 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-он. Трифторуксусную кислоту (25 мл, 324 ммоль) добавляли к раствору (3*S*)-*трет*-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (6,3 г, 10,4 ммоль) в DCM (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (30 мл), охлаждали до 0°C и последовательно обрабатывали с помощью DIPEA (7,3 мл, 41,7 ммоль) и раствора акрилоилхлорида (0,849 мл, 10,4 ммоль)

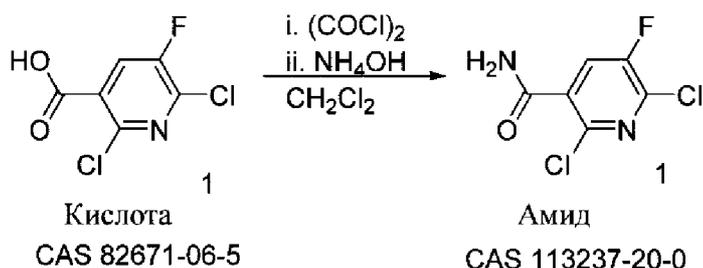
в DCM (3 мл; добавляли по каплям с помощью шприца). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем гасили с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридирил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-она. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,20 (s, 1 H), 8,39 (d, *J*=4,8 Гц, 1 H), 8,24-8,34 (m, 1 H), 7,23-7,32 (m, 1 H), 7,19 (d, *J*=5,0 Гц, 1 H), 6,87 (td, *J*=16,3, 11,0 Гц, 1 H), 6,74 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 6,69 (t, *J*=8,6 Гц, 1 H), 6,21 (br d, *J*=16,2 Гц, 1 H), 5,74-5,80 (m, 1 H), 4,91 (br s, 1 H), 4,23-4,45 (m, 2 H), 3,97-4,21 (m, 1 H), 3,44-3,79 (m, 2 H), 3,11-3,31 (m, 1 H), 2,67-2,77 (m, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,35 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,08 (d, *J*=6,6 Гц, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -115,64 (s, 1 F), -128,63 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI, +ve ион): 561,2 (M+H)⁺.

В настоящем изобретении предусматриваются следующие стадии, где разделение гас-диона на стадиях 4 и 5 обеспечивает успешное разделение атропизомеров:



Описание иллюстративного способа по настоящему изобретению

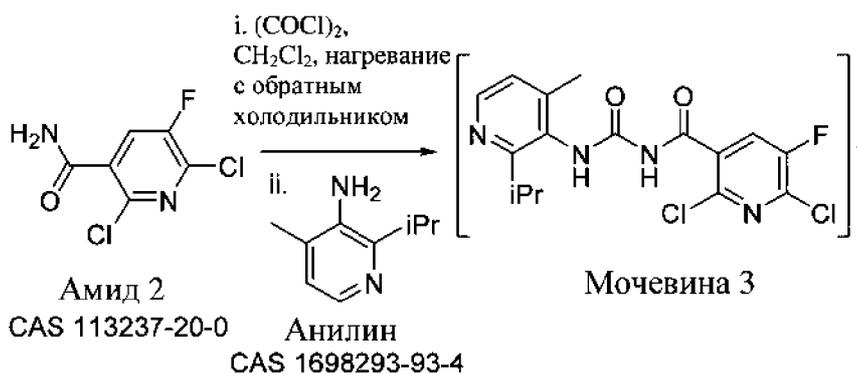
Стадия 1



| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквивален ты/объемы | Моли | Теоретическое количество |
|---|------------|----------------|------------------------|--------|-----------------------------|
| 2,6-Дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновая кислота | 82671-06-5 | 209,99 | 1,0 экв. | 119,1 | 25 кг |
| DCM | 74-09-2 | 84,93 | 16,51 экв. | 2354,9 | 200 кг |
| DMF | 68-12-2 | 73,09 | 0,068 экв. | 8,1 | 592 г (627 мл) |
| Оксалилхлорид | 79-37-8 | 126,93 | 1,25 экв. | 148,9 | 18,9 кг |
| Гидроксид аммония | 1336-21-6 | 35,05 | 5 экв. | 595,5 | 40,2 л |
| Вода | 7732-18-5 | 18,02 | н. д. | н. д. | 261 л |

К раствору 2,6-дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновой кислоты (соединение 1) (25 кг; 119,1 моль) в дихлорметане (167 кг) и DMF (592 г) добавляли оксалилхлорид (18,9 кг; 148,9 моль) при поддержании внутренней температуры на уровне от 15 до 20°C. Добавляли дополнительное количество дихлорметана (33 кг) в качестве промывки, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, затем гасили с помощью гидроксида аммония (40,2 л; 595,5 моль) при поддержании внутренней температуры на уровне 0 ± 10°C. Полученную в результате взвесь перемешивали в течение 90 мин, затем продукт собирали посредством фильтрации. Отфильтрованные твердые вещества промывали с использованием деионизированной воды (3X 87 л) и высушивали с получением 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединения 2).

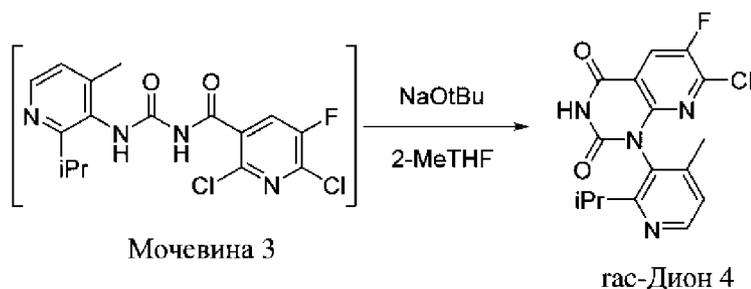
Стадия 2



| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты/ объемы | Моли | Теоретическое количество |
|---|------------------|----------------|------------------------|-------|--|
| Амид (2,6-дихлор-5-фторникотинамид) | 113237-20-0 | 209,99 | 1,0 экв. | 77,8 | 16,27 кг |
| Оксалилхлорид | 79-37-8 | 126,93 | 1,2 экв. | 93,8 | 11,9 кг (7,9 л) |
| Дихлорметан | 75-09-2 | 84,93 | н. д. | н. д. | 730,7 кг (551,5 л) |
| DCM раствор анилина, представляющего собой 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин | 169829 3-93-4 | 150,22 | 1,1 экв. | 85,9 | 12,9 кг (вес содержащегося анилина) |

В реактор А в раствор 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединения 2) (16,27 кг; 77,8 моль) в дихлорметане (359,5 кг) добавляли оксалилхлорид (11,9 кг; 93,8 моль) при поддержании температуры на уровне $\leq 25^{\circ}\text{C}$ в течение 75 мин. Полученный в результате раствор затем нагревали до $40^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ и выдерживали в течение 3 ч. Раствор дистиллировали с использованием вакуума с удалением дихлорметана до тех пор, пока раствор не оказывался ниже мешалки. Затем добавляли дихлорметан (300 кг) и смесь охлаждали до $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$. В чистый сухой реактор (реактор В) добавляли 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (анилин) (12,9 кг; 85,9 моль), а затем дихлорметан (102,6 кг). Раствор анилина азеотропно высушивали посредством вакуумной дистилляции при поддержании внутренней температуры на уровне от 20 до 25° с замещением дополнительным количеством дихлорметана до достижения высушивания раствора согласно анализу KF (предел $\leq 0,05\%$). Объем раствора доводили до объема примерно 23 л с использованием дихлорметана. Затем в реактор А добавляли высушенный раствор анилина при поддержании внутренней температуры на уровне $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение всей процедуры добавления. Затем смесь нагревали до 23°C и выдерживали в течение 1 ч. Раствор окончательно фильтровали в чистый реактор с получением 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединения 3) в виде раствора в DCM и применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3

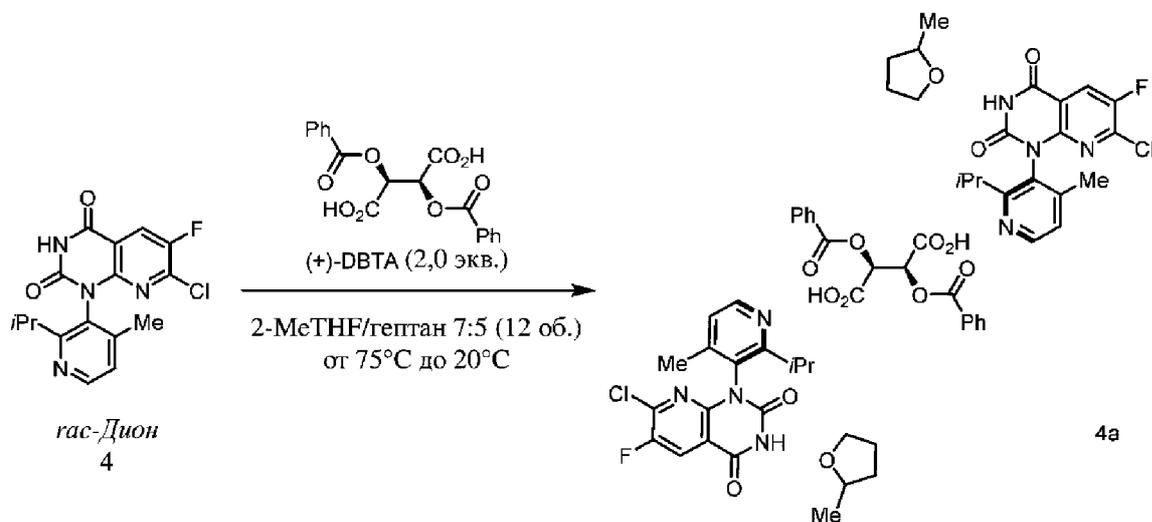


| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты/ объемы | Мол и | Теоретическое количество |
|--|------------|-------------|---------------------|-------|-------------------------------------|
| Мочевина, раствор в DCM 2,6-дихлор-5-фтор- <i>N</i> -{[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил} пиридин-3-карбоксамид | н. д. | 385,22 | 1,0 экв. | 38,9 | 208,3 кг (15 кг содержащегося веса) |
| 2-Метилтетрагидрофуран | 96-47-9 | 86,13 | н. д. | н. д. | 308 кг (358 л) |
| Трет-бутоксид натрия | 865-48-5 | 96,11 | 2,0 экв. | 97,8 | 9,4 кг |
| Хлорид аммония | 12125-02-9 | 53,49 | н. д. | 430 | 23,0 кг |
| Хлористоводородная кислота | 7467-01-0 | 36,46 | н. д. | 41 | 1,6 кг |
| Сульфат магния | 7487-88-9 | 120,37 | н. д. | 195 | 23,5 кг |
| Хлорид натрия | 7647-14-5 | 58,44 | н. д. | 282 | 16,5 кг |
| Гептан | 142-82-5 | 100,21 | н. д. | н. д. | 94 L |
| 10% лимонная кислота | | | | | 75 кг |

В растворе 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-{[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил} пиридин-3-карбоксамид в дихлорметане (мочевина (соединение 3)) (15 кг содержащегося веса; 38,9 моль) заменяли растворитель на 2-МеТНФ с использованием

вакуумной дистилляции при поддержании внутренней температуры на уровне 20-25°C. Объем в реакторе довели до 40 л, а затем загружали дополнительное количество 2-МеТНФ (105,4 кг). Добавляли трет-бутоксид натрия (9,4 кг; 97,8 моль) при поддержании 5-10°C. Содержание нагревали до 23°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем содержимое охлаждали до 0-5°C и добавляли хлорид аммония (23,0 кг; 430 моль) в виде раствора в 60 л деионизированной воды. Смесь нагревали до 20 С, и добавляли деионизированную воду (15 л), и дополнительно выдерживали в течение 30 мин. Перемешивание останавливали, и слои разделяли. Водный слой удаляли, и к органическому слою добавляли деионизированную воду (81,7 л). Получали смесь конц. HCl (1,5 кг) и воды (9 л), затем медленно добавляли ее в реактор до тех пор, пока измеренное значение pH не достигало 4-5. Слои разделяли, и водный слой подвергали обратной экстракции с использованием 2-МеТНФ (42,2 кг). Два органических слоя объединяли и промывали 10% раствором лимонной кислоты (75 кг), а затем смесью воды (81,7 л) и насыщенного NaCl (19,8 кг). Затем органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия (75 кг), при необходимости повторяя процедуру до достижения целевого уровня pH водного раствора, составляющего $\geq 7,0$. Органический слой снова промывали солевым раствором (54,7 кг), а затем высушивали над сульфатом магния (5 кг). Смесь фильтровали для удаления сульфата магния, промывая фильтрованный слой с помощью 2-МеТНФ (49,2 кг). Объединенный фильтрат и промывки дистиллировали с использованием вакуума до объема 40 л. Концентрированный раствор нагревали до 55°C, и медленно добавляли гептан (10-12 кг) до достижения точки помутнения. Раствор охлаждали до 23°C в течение 2 ч., затем добавляли гептан (27,3 кг) в течение 2 ч. Взвесь продукта выдерживали в течение 3 ч. при 20-25°C, затем фильтровали и промывали смесью 2-МеТНФ (2,8 кг) и гептана (9 кг). Продукт высушивали с использованием азота и вакуума с получением твердого 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (рас-диона (соединения 4)).

Стадия 4

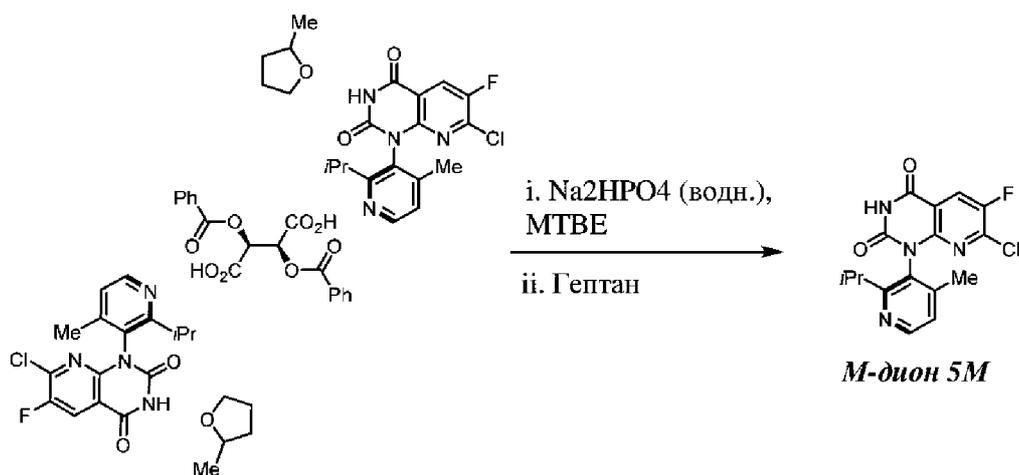


Сокристалл М-диона с DBTA

| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквивале нты/объе мы | Моли | Теоретичес кое количество |
|--|------------|----------------|----------------------------|------|---------------------------------|
| Рас-дион | н. д. | 348,76 | 1,0 | | |
| (+)-2,3-Дибензоил-D- винная кислота | 17026-42-5 | 358,30 | 2,0 | | |
| 2-Метилтетрагидрофуран | 96-47-9 | 86,13 | 7,0 | | |
| Гептан | 142-82-5 | 100,21 | 2,0 | | |
| Гептан | 142-82-5 | 100,21 | 3,0 | | |
| 2-Метилтетрагидрофуран | 96-47-9 | 86,13 | 4,0 | | |
| Гептан | 142-82-5 | 100,21 | 2,0 | | |

В сосуд с перемешиваемой суспензией соединения 4 (1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (7,0 л/кг) добавляли (+)-2,3-дибензоил-D-винную кислоту (2,0 экв.) в атмосфере азота. 2-МеТНФ является хиральным, но его применяют в качестве рацемической смеси. Различные энантиомеры 2-МеТНФ случайным образом включены в сокристалл. Полученную суспензию нагревали до 75°C и выдерживали при 75°C до тех пор, пока не наблюдали полное растворение (не более 30 мин). Полученный в результате раствор окончательно фильтровали при 75°C во второй сосуд. В подвергнутый окончательной фильтрации раствор загружали н-гептан (2,0 л/кг) со скоростью, которая обеспечивала поддержание внутренней температуры выше 65°C. Затем раствор охлаждали до 60°C, вводили затравку из кристаллов (0,01 кг/кг) и оставляли для отстаивания в течение 30 минут. Полученную суспензию охлаждали до 20°C в течение 4 ч., а затем отбирали образцы для анализа хиральной чистоты посредством HPLC. В суспензию загружали н-гептан (3,0 л/кг), а затем ее выдерживали в течение 4 ч. при 20°C в атмосфере азота. Суспензию фильтровали, и выделенные твердые вещества промывали два раза с использованием (2:1) н-гептана:2-метилтетрагидрофурана (3,0 л/кг). Материал высушивали с использованием азота и вакуума с получением комплекса М-дион:ДВТА: Ме-ТНФ (соединения 4а).

Стадия 5



Сокристалл *M*-дион/DBTA/2-МеТНФ 4а

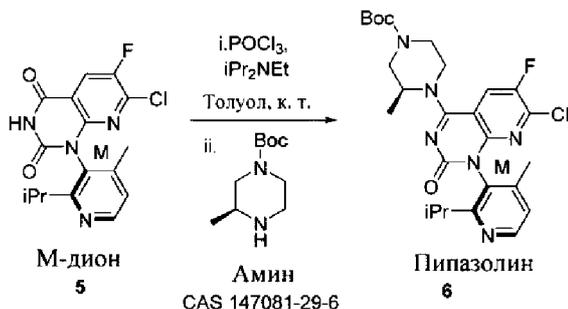
| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты/объемы | Мол и | Теоретическое количество |
|---------------------------------------|-----------|----------------|--------------------|-------|---|
| Сокристалл <i>M</i> -дион/DBTA/Ме-ТНФ | н. д. | 1228,08 | 1,0 | 74,2 | 46,9 кг (25,9 кг, с учетом поправки на <i>M</i> -дион) |
| Метил-трет-бутиловый эфир | 1634-04-4 | 88,15 | 45,0 | 17593 | 2100 л |
| Гидрофосфат динатрия | 7558-79-4 | 141,96 | 2,0 | 148,4 | 21,1 кг |
| Очищенная вода класса USP | | | | | В необходимом количестве |
| Сульфат магния | 7487-88-9 | 120,37 | н. д. | н. д. | 25 кг |
| Гептан | 142-82-5 | 100,20 | 60,0 | 19322 | 2835 л |

В сосуде А суспензию гидрофосфата динатрия (21,1 кг, 2,0 экв.) в деионизированной воде (296,8 л, 6,3 л/кг) перемешивали до тех пор, пока не наблюдали растворение (≥ 30 мин). В сосуде В суспензию комплекса *M*-дион:DBTA: Содержащий Ме-ТНФ комплекс (композиция 4а) [46,9 кг (25,9 кг, с учетом поправки на *M*-дион, 1,0 экв.)] в метил-трет-бутиловом эфире (517,8 л, 11,0 л/кг) перемешивали в течение 15-30 минут. Полученный в результате раствор из сосуда А добавляли в сосуд В, а затем смесь перемешивали в течение более 3 часов. Перемешивание останавливали, и двухфазную смесь выдерживали для обеспечения разделения в течение более 30 минут. Нижнюю водную фазу удаляли, а затем проводили обратное экстрагирование метил-трет-бутиловым эфиром (77,7 л, 1,7 л/кг). Органические фазы объединяли в сосуде В и высушивали сульфатом магния (24,8 кг, 0,529 кг/кг). Полученную суспензию из сосуда В

перемешивали в течение более трех часов, а затем фильтровали в сосуд С. В сосуд В загружали промывку в виде метил-трет-бутилового эфира (46,9 л, 1,0 л/кг), а затем проводили фильтрацию в сосуд С. Содержимое сосуда С охлаждали до 10°C, а затем дистиллировали под вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 320-350 кг (6,8-7,5 кг/кг) метил-трет-бутилового эфира. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C н-гептан (278,7 л, 5,9 л/кг) загружали в течение одного часа, а затем дистиллировали под вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 190-200 кг (4,1-4,3 кг/кг) смеси метил-трет-бутилового эфира и н-гептана. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C н-гептан (278,7 л, 5,9 л/кг) загружали второй раз в течение одного часа, а затем дистиллировали под вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 190-200 кг (4,1-4,3 кг/кг) смеси метил-трет-бутилового эфира и н-гептана. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C н-гептан (195,9 л, 4,2 л/кг) загружали в третий раз в течение одного часа, а затем отбирали образец для анализа состава растворителя посредством GC. Суспензию сосуда С продолжали перемешивать в течение более одного часа. Суспензию фильтровали, а затем промывали промывкой в виде н-гептана (68,6 л, 1,5 л/кг) из сосуда С. Выделенные твердые вещества высушивали при 50°C, и образец предоставляли для проверки в отношении соответствия исходного материала. Получали соединение 5M, представляющее собой 7-хлор-6-фтор-(1M)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (M-дион).

Способ первого поколения, описанный выше, был успешно масштабирован на 200+ кг исходного материала гас-диона (соединения 5). В данном способе затравка кристаллизации термодинамически стабильной кристаллической формой гас-диона (которая проявляет низкую растворимость) может привести к дефектной партии. Основываясь на последующих исследованиях, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что увеличение эквивалентов DBTA и снижение температуры затравки посредством регулирования графика загрузки гептана повышает надежность способа. Усовершенствованный способ устойчив к наличию термодинамически стабильной кристаллической формы гас-диона и способствует успешному разделению атропоизомеров. Последующие партии будут предусматривать усовершенствованный способ для изготовления в крупных масштабах.

Стадия 6



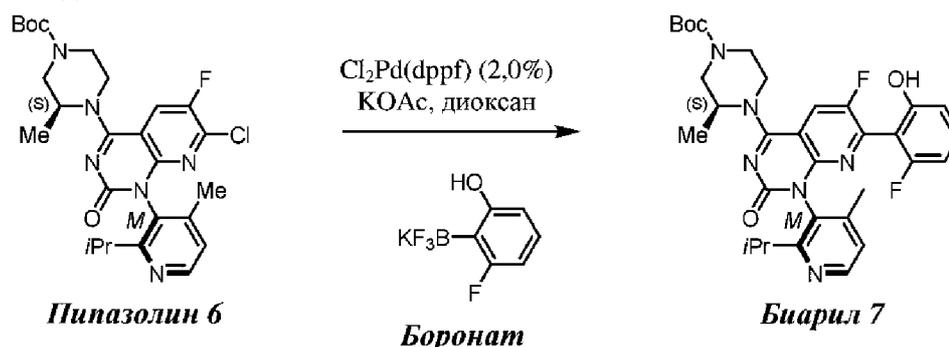
| Материал | № CAS | MW | Эквивале | Мол | Теоретическ |
|----------|-------|----|----------|-----|-------------|
|----------|-------|----|----------|-----|-------------|

| | | (г/моль) | нты/объе мы | и | ое количество |
|--------------------------------|-------------|----------|----------------|-------|------------------|
| М-дион | н. д. | 348,76 | 1 экв. | 9,8 | 3,7 кг |
| Толуол | 108-88-3 | 92,14 | н. д. | 375 | 34,6 кг (40 л) |
| Фосфорилхлорид | 10025-87-3 | 153,33 | 1,2 экв. | 11,7 | 1,8 кг (1,1 л) |
| N,N- Диизопропилэтиламин | 7087-68-5 | 129,24 | 3,0 экв. | 29,4 | 3,8 кг (5,1 л) |
| (s)-1-Вос-3- метилпиперазин | 147081-29-6 | 200,28 | 1,1 экв. | 10,8 | 2,214 кг |
| Бикарбонат натрия | 144-55-8 | 84,01 | н. д. | н. д. | 973 г |
| Дихлорметан | 75-09-2 | 84,93 | н. д. | 871 | 74 кг (55,6 л) |
| Хлорид натрия | 7647-14-5 | 58,44 | н. д. | 103 | 6,0 кг |
| Этилацетат | 141-78-6 | 88,11 | н. д. | 288 | 25,4 кг (28,2 л) |

7-Хлор-6-фтор-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (М-дион) (3,7 кг; 9,8 моль) объединяли в реакторе (А) с 10,5 кг толуола и дистиллировали с удалением воды до состояния масла, при этом поддерживая заданную температуру на уровне 45°C. Толуол (21 кг) добавляли к остатку, и смесь перемешивали в течение 30 мин при 40-45°C. Содержимое охлаждали до 22°C, затем добавляли фосфорилхлорид (1,8 кг; 11,7 моль). Смесь охлаждали до 0-5°C перед добавлением N, N-диизопропилэтиламина (2,5 кг; 19,34 моль), при этом поддерживая температуру на уровне < 5°C. Раствор выдерживали в течение 3 ч при 22°C. В отдельном реакторе (В) (s)-1-вос-3-метилпиперазин (2,21 кг; 10,8 моль) и N, N-диизопропилэтиламин (1,26 кг; 9,75 моль) объединяли в толуоле (6 кг), а затем загружали в реактор (А), при этом поддерживая температуру на уровне < 25°C. Реакционную смесь выдерживали в течение 15 мин при 22С, затем гасили с использованием бикарбоната натрия (973 г) в воде (12,9 л), при этом поддерживая температуру на уровне < 25 С. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли DCM (36,8 кг), продолжая перемешивание в течение 1 ч. Обеспечивали разделение слоев, и нижний органический слой сливали в реактор (С). Водный слой в реакторе (А) подвергали обратной экстракции с использованием DCM (18,4 кг), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (6,0 кг NaCl; 16,5 кг деионизированной воды). Органический слой дистиллировали при атмосферном давлении, поддерживая внутреннюю температуру на уровне от 45 до 55 С. DCM замещали в ходе дистилляции для азеотропного высушивания раствора. После дистилляции объем раствора доводили до 19 л с использованием DCM. Раствор охлаждали до 30 С и окончательно фильтровали. Фильтрат объединяли с этилацетатом (8,5 кг), а затем дистиллировали при атмосферном давлении до сбора 11-13 кг в принимающий сосуд. В раствор вводили затравку в виде 30 г исходного продукта и выдерживали в течение 1 ч

при 25-30°C, затем дополнительно дистиллировали при атмосферном давлении при внутренней температуре 45-55 С до сбора 8,2 кг дистиллята. Взвесь охлаждали до 22°C и выдерживали в течение ночи, затем дополнительно охлаждали до 0-5°C. Продукт собирали посредством фильтрации и дважды промывали с использованием этилацетата (каждый раз по 4,2 кг). Осадок на фильтре высушивали с помощью азота и вакуума с получением *трет*-бутил-(3*S*)-4-{7-хлор-6-фтор-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (соединение 6, пипазолин).

Стадия 7



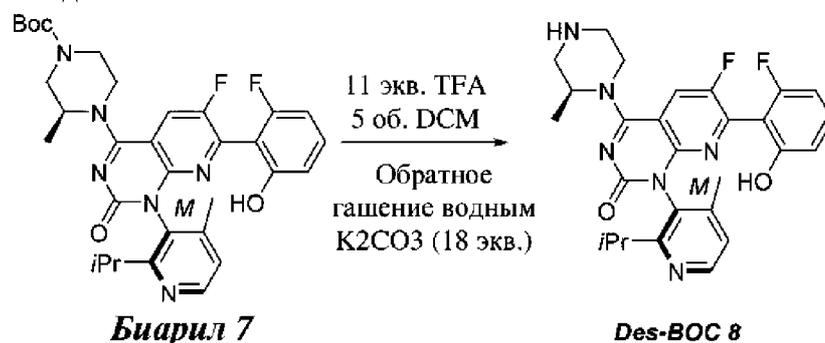
| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквивалент ы/объемы | Моли | Теоретическое количество |
|---|----------------|----------------|------------------------|--------|--|
| [1,1'- Бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) | 72287- 26-4 | 731,714 | 0,020 | 1,01 | 0,74 кг |
| Дихлорметан | 75-09-2 | 84,93 | | н. д. | 400 кг |
| 1,4-Диоксан | 123-91-1 | 88,1052 | 5,0 | н. д. | 168 кг |
| Дигидрат динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты | 6381-92- 6 | 336,207 | 1,0 | 45,2 | 15,2 кг |
| Гептан | 142-82-5 | 100,21 | | | 200 кг |
| Азот | | | | | В необходи мом количеств е |
| Пипазолин | н. д. | 531,0 | 1,0 | 45,2 | 24,0 кг |
| Ацетат калия | 127-08-2 | 98,1417 | 5,0 | 225,99 | 22,2 кг |

| | | | | | |
|--|-----------|--------|------|-------|--|
| Трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)борат калия | н. д. | 233,03 | 1,20 | 54,24 | 12,6 кг |
| 2-Пропанол | 67-63-0 | 66,10 | | н. д. | 850 кг |
| Si-тиол | н. д. | н. д. | | н. д. | 13,2 кг |
| Гидроксид натрия | 1310-73-2 | 40,00 | | | 6,5 кг |
| Очищенная вода класса USP | | | | | В необходи мом количеств е |

В реактор добавляли дегазированный диоксан (74,2 кг), *трет*-бутил (3*S*)-4-{7-хлор-6-фтор-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 6, пипазолин) (24,0 кг, 45,2 моль), ацетат калия (22,2 кг, 45,2 моль) и (dppf)PdCl₂ (0,74 кг, 1,01 моль). В реакторе создавали инертную атмосферу с использованием газообразного азота. Раствор продували газообразным азотом до достижения содержания кислорода, составляющего < 500 мг/л. Реакционную смесь нагревали до 87,5°C. Раствор трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)бората калия (12,6 кг, 54,3 моль) в дегазированном диоксане (49,4 кг) и дегазированной воде (14,4 кг) с содержанием кислорода < 500 мг/л переносили в реакционную смесь, поддерживая внутреннюю температуру на уровне 82,5°C ± 7,5°C. Реакционную смесь доводили до 87,5°C ± 1,5°C и перемешивали в течение 75 мин ± 15 мин. В реактор загружали 1,0 М раствор EDTA (47,3 кг), а затем воду (40,1 кг), поддерживая внутреннюю температуру на уровне 85°C ± 5°C. Реакционную смесь охлаждали до 20°C ± 3°C в течение > 2 ч, а затем перемешивали в течение > 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и неочищенные твердые вещества промывали водой (3×120 кг). Твердые вещества промывали смесью гептана (28,8 кг) и 2-пропанола (33,1 кг), а затем высушивали при < 50°C в течение > 10 ч. В чистый реактор загружали неочищенные твердые вещества и дихлорметан (240 кг). Содержимое перемешивали при 20°C ± 5°C в течение более 30 мин. В реактор добавляли Si-тиол (144 кг) и дихлорметан (14,9 кг). Реакционную смесь перемешивали при 20°C ± 5°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали дихлорметаном (84 кг). Раствор дистиллировали и растворитель заменяли на 2-пропанол. Реакционную смесь нагревали до 60°C ± 3°C и загружали гептан (108 кг) при поддержании температуры реакционной смеси на уровне 60°C ± 3°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали и перемешивали при 20°C ± 5°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали 50% об./об. гептан/2-пропанол (61,9 кг). Выделенные твердые вещества высушивали при < 50°C в течение > 12 ч с получением *трет*-бутил-(3*S*)-4-{6-фтор-7-(2-

фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (соединение 7, биарил).

Стадия 8



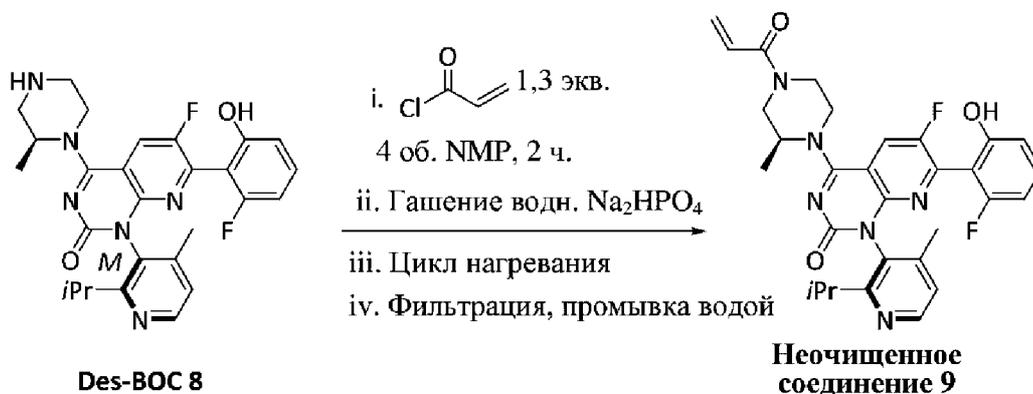
Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны относительно биарила 7.

| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты/объемы | Моли | Теоретическое количество |
|----------------|-----------|----------------|--------------------|-------|--------------------------|
| Биарил 7 | н. д. | 606,67 | 1,0 экв. | 5,27 | 2,75 кг |
| TFA | 76-05-1 | 114,02 | 11 экв. | 49,7 | 5,67 кг |
| DCM | 74-09-2 | 84,93 | 5 об. | н. д. | 13,71 л |
| Метанол | 67-56-1 | 32,04 | 5 об. | н. д. | 13,71 л |
| Вода | 7732-18-5 | 18,02 | 20 об. | н. д. | 54,8 л |
| Карбонат калия | 584-08-7 | 138,20 | 18 экв. | 94,91 | 11,24 кг |
| DCM | 74-09-2 | 84,93 | 1 об. | н. д. | 2,75 л |
| Вода | 7732-18-5 | 18,02 | 10 об. | н. д. | 27,5 л |
| Вода | 7732-18-5 | 18,02 | 10 об. | н. д. | 27,5 л |

В реактор добавляли *tert*-бутил-(3*S*)-4-{6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 7, биарил) (2,75 кг, 5,27 моль), DCM (13,7 л) и TFA (5,67 кг, 49,7 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8-16 ч при 20 ± 5°C. Во второй реактор добавляли карбонат калия (11,24 кг), воду (54,8 л) и метанол (13,7 л) с образованием гомогенного раствора. Реакционную смесь добавляли в раствор карбоната калия в течение 2 ч. Смесь перемешивали при 20 ± 5°C в течение дополнительных 12 ч. Полученную взвесь фильтровали и промывали водой

(2×27,5 л). Влажный фильтрационный осадок высушивали в течение 24 ч с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-она (соединение 8, DESBOC).

Стадия 9



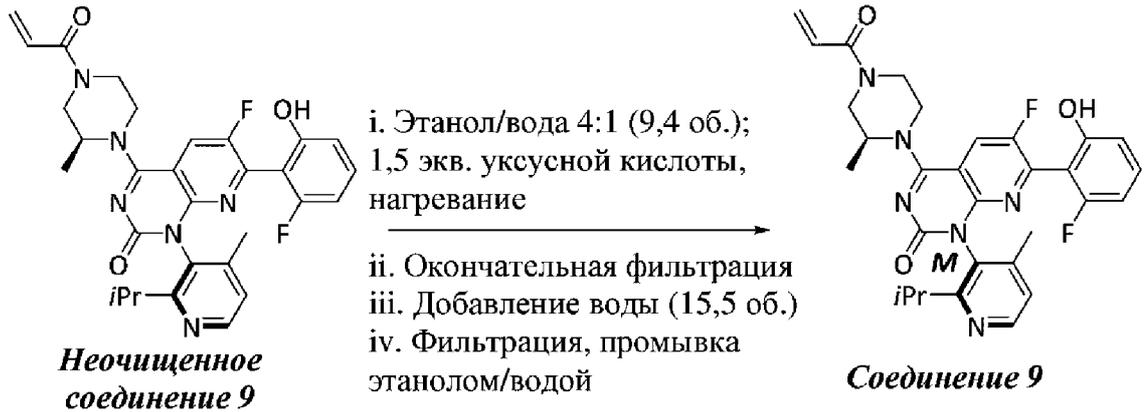
Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны относительно Des-BOC

| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты/ объемы | ммоль | Масса | Объем |
|-----------------------------------|-----------|----------------|------------------------|--------|---------|-------------|
| Des-BOC | н. д. | 506,56 | 1,0 экв. | 308,4 | 156,25г | |
| Акрилоилхлорид N1 | 814-68-6 | 90,51 | 1,3 экв. | 401,0 | 36,29г | - |
| NMP, N-метилпирролидинон N2 | 872-50-4 | 99,13 | 4 об. | н. д. | - | 625 мл |
| Вода | 7732-18-5 | 18,02 | 20 об. | н. д. | 3125г | 3125 мл |
| Na_2HPO_4 N3 | 7558-79-4 | 141,96 | 4 экв. | 1233,6 | 175,12г | - |
| Вода | 7732-18-5 | 18,02 | 20 об. | н. д. | 3125г | 3,125 мл |

6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он (соединение 8, DESBOC) (156,25 г) объединяли с N-метилпирролидиноном (625 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. В полученный раствор добавляли акрилоилхлорид (36,29 г; 401,0 ммоль) при поддержании внутренней температуры на уровне < 30°C. Содержимое перемешивали в течение 2 ч при 25 С. В отдельном реакторе получали раствор гидрофосфата натрия (175,1 г; 1234 ммоль) в деионизированной воде (3,1 л). Затем раствор неочищенного продукта переносили в реактор, содержащий раствор

гидрофосфата натрия, в течение > 2 ч при 25°C. Взвесь нагревали до 45°C в середине процедуры добавления и после завершения добавления выдерживали в течение 2 ч при той же температуре. Смесь охлаждали до 25 С и выдерживали в течение 4 ч перед сбором твердых веществ путем вакуумной фильтрации. Твердые вещества дважды промывали водой (по 1,5 л каждый раз), и продукт высушивали в атмосфере азота и под вакуумом с получением продукта, представляющего собой 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиперидин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он (неочищенное соединение 9).N4

Стадия 10



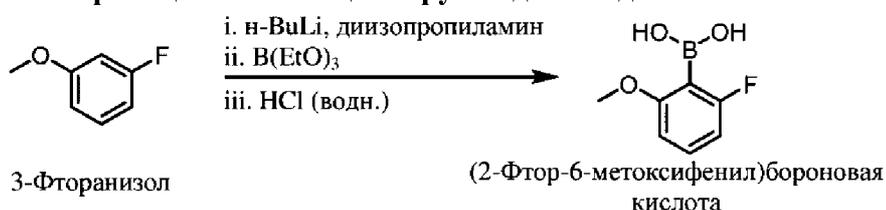
Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны относительно неочищенного лекарственного вещества.

| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты /объемы | ммоль | Масса | Объём |
|--------------------------------------|---------|----------------|------------------------|-------|----------|-------------|
| Неочищенное соединение 9 | н. д. | 560,60 | 1,0 экв. | 253,9 | 142,33 г | - |
| Этанол (крепость 200) | 64-17-5 | - | 7,5 об. | - | - | 1067 мл |
| Вода класса USP | - | 18,02 | 1,9 об. | - | - | 270 мл |
| Уксусная кислота | 64-19-7 | 60,05 | 1,5 экв. | 380,8 | 22,87 г | 21,82 мл |
| Вода класса WFI | - | 18,02 | 15,5 об. | - | - | 2200 мл |
| Этанол (для промывки) | 64-17-5 | - | 2,5 об. | - | - | 356 мл |
| Вода класса WFI (для промывки) | - | - | 5,0 об. | - | - | 712 мл |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|--------|---|---|-----------|---|
| Затравка в виде соединения 9N5 | - | 560,60 | 0 | - | 0,3-0,7 г | - |
|--------------------------------|---|--------|---|---|-----------|---|

6-Фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он (неочищенное соединение 9) (142,33 г; 253,9 ммоль) объединяли с этанолом (996 мл) и водой (270 мл). Добавляли уксусную кислоту (21,8 мл; 380,8 ммоль), и смесь нагревали до 75°C с образованием раствора, который окончательно фильтровали в чистый реактор. Раствор охлаждали до 45°C, а затем добавляли воду (1067 мл) при поддержании внутренней температуры на уровне > 40°C. В раствор вводили затравку в виде исходного соединения 9, и полученную смесь выдерживали в течение 30 мин. Затем добавляли воду (1138 мл) в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 25°C и выдерживали в течение 8 ч, после чего твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации и промывали с использованием смеси этанола (355,8 мл) и воды (711,6 мл). Твердое вещество высушивали с использованием вакуума и азота с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-она (соединение 9).

Схема реакции и таблица загрузки для стадии A1

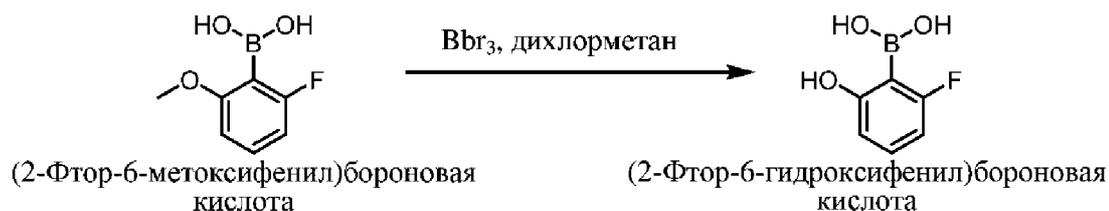


| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты /объемы | моль | Масса (г) | Объем (л) |
|--------------------------------|-----------|-------------|---------------------|-------|-----------|-----------|
| 3-Фторанизол | 456-49-5 | 126,13 | 1,0 | 1,19 | 150 | 0,136 |
| н-Бутиллитий (2,5 М в гексане) | 109-72-8 | 64,06 | 1,5 | 1,78 | н. д. | 0,712 |
| Диизопропиламин | 108-18-9 | 101,19 | 1,4 | 1,66 | 168 | 0,233 |
| Триэтилборат | 150-46-9 | 145,99 | 2,0 | 2,38 | 347,5 | 0,405 |
| Тетрагидрофуран | 109-99-9 | 72,11 | 12 об. | н. д. | н. д. | 1,8 |
| Хлористоводородная | 7647-01-0 | 36,46 | 10 об. | н. д. | н. д. | 1,5 |

| | | | | | | |
|---------------------------|-----------|--------|----------|-------|-------|-------|
| кислота (2 н.) | | | | | | |
| Метил-трет-бутиловый эфир | 1634-04-4 | 88,15 | 12 об. | н. д. | н. д. | 1,8 |
| Гептан | 142-82-5 | 100,20 | 10,5 об. | н. д. | н. д. | 1,575 |

В реактор А загружали THF (6 об.) и диизопропиламин (1,4 экв.). Полученный в результате раствор охлаждали до -70°C , и медленно добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 1,5 экв.). После завершения добавления медленно добавляли раствор 3-фторанизола (1,0 экв.) в THF (6 об.) и выдерживали при -70°C в течение 5 мин. Медленно добавляли $\text{B}(\text{EtO})_3$ (2,0 экв.) и выдерживали при -70°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили с помощью 2 н. HCl . Погашенную реакционную смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3×4 об.). Объединенные органические фазы концентрировали до 1,5-3 суммарных объемов. Гептан добавляли по каплям (7-9 об.), и смесь охлаждали до $0\text{-}10^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали и промывали гептаном (1,5 об.). Твердое вещество высушивали в азоте при $< 30^{\circ}\text{C}$ с получением (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты.

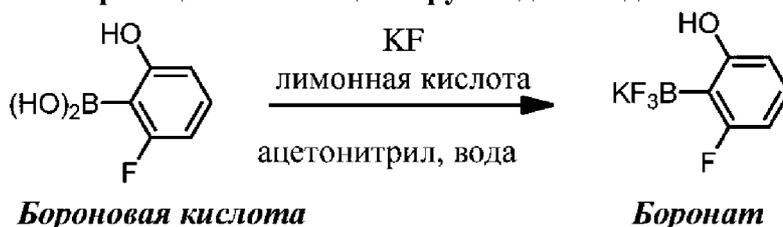
Схема реакции и таблица загрузки для стадии А2



| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты/ объемы | моль | Масса (г) | Объем (л) |
|--|------------|-------------|---------------------|-------|-----------|-----------|
| (2-Фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота | 78495-63-3 | 169,95 | 1,0 | 0,118 | 20 | н. д. |
| Трибромид бора | 10294-33-4 | 250,52 | 1,5 | 0,177 | 44,2 | 0,017 |
| Дихлорметан | 75-09-2 | 84,93 | 4 об. | н. д. | н. д. | 0,080 |
| Вода | 7732-18-5 | 18,02 | 13 об. | н. д. | н. д. | 0,26 |
| Метил-трет-бутиловый эфир | 1634-04-4 | 88,15 | 13 об. | н. д. | н. д. | 0,26 |
| Гептан | 142-82-5 | 100,20 | 10 об. | н. д. | н. д. | 0,20 |

В реактор А загружали дихлорметан (4 об.) и 2-фтор-6-метокси-4-метилфенилбороновую кислоту (1 экв.). Реакционную смесь охлаждали до -30°C , и по каплям добавляли $1,5 \text{ BF}_3$ (1,5 экв.). После завершения добавления смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили в ледяной ($0-5^{\circ}\text{C}$) воде (10 об.). Добавляли МТВЕ (10 об.), и смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1-2 ч или до растворения всех твердых веществ. Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 об.). Объединенные органические экстракты промывали с помощью воды (3 об.), а затем концентрировали до 1 суммарного объема. В смесь добавляли гептан (10 об.) и перемешивали в течение 2 ч. Полученный продукт выделяли путем фильтрации и высушивали при $< 30^{\circ}\text{C}$ с получением (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты.

Схема реакции и таблица загрузки для стадии АЗ



| Материал | № CAS | MW (г/моль) | Эквиваленты /объемы | моль | Масса (кг) | Объем (л) |
|---|--------------|----------------|------------------------|--------|---------------|--------------|
| (2-Фтор-6-гидроксифенил)бороновая кислота | 1256345-60-4 | 155,92 | 1,0 | 89,79 | 14,00 | н. д. |
| Моногидрат лимонной кислоты | 5949-29-1 | 210,14 | 1,64 | 147,26 | 30,94 | н. д. |
| Ацетонитрил | 75-05-8 | 41,05 | 21 об. | н. д. | 220,1 | 294 |
| Фторид калия | 7789-23-3 | 58,10 | 4,00 | 359,16 | 20,87 | н. д. |
| Вода класса USP | 7732-18-5 | 18,02 | 2,0 об. | н. д. | 28,00 | 28,00 |
| Целит | н. д. | н. д. | н. д. | н. д. | 7,00 | н. д. |
| 2-Пропанол | 67-63-0 | 60,10 | 25 об. | н. д. | 275 | 350 |

Стадия АЗ

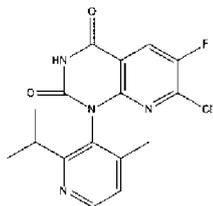
Фторид калия (21,0 кг; 20,87 моль) объединяли с водой (28 л) в реакторе (реактор А), и содержимое перемешивали в течение 30 мин. В отдельный реактор (реактор В) загружали (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (14,00 кг, 89,79 моль), а затем ацетонитрил (206,1 кг) и лимонную кислоту (30,94 кг; 147,26 моль) при 25°C . Содержимое реактора А добавляли в реактор В при 25°C и перемешивали при этой температуре в

течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (7,0 кг) и промывали ацетонитрилом (42 кг). Фильтрат объединяли с изопропанолом (56 кг), а затем дистиллировали в вакууме при температуре $< 35^{\circ}\text{C}$, заменяя дистиллированный объем в реакторе изопропанолом, и процедуру повторяли при необходимости до завершения замены растворителя с ацетонитрила на изопропанол. Взвесь охлаждали до 15°C и выдерживали в течение 1 ч. перед осуществлением фильтрации и промывания с помощью 28 кг изопропанола. Остаток на фильтре высушивали с использованием вакуума и азота и упаковывали с получением соединения АЗ.

Разделение М-диона, представляющего собой соединение 5

Хроматографическое разделение промежуточного соединения М-диона

Использовали многочисленные методики и способы хиральной хроматографии для выделения М-диона из соединения 4. Методики и неподвижные фазы хорошо известны в уровне техники и описаны в таблице 1.



Соединение 4

Таблица 1

| Методика | Неподвижная фаза | Подвижная фаза | Выход [^] |
|--------------------------------|------------------|--|--------------------|
| SFC | Chiralpak® AD | 40% метанол/60% CO ₂ * | ~95% |
| HPLC | Chiralpak® AD | 90/10/0,1 этанол/метанол/триэтиламин | ~94% |
| HPLC | Chiralpak® IG | 60/40/0,1 этанол/метанол/ триэтиламин | ~92% |
| Псевдодвижущийся слой (SMB) | Chiralpak® IC | Ацетонитрил | ~ 96% |

[^] Выход определяют как % доступного М-диона, который был извлечен при необходимой чистоте ее $> 98\%$.

* Данное разделение проводили несколько раз. Для каждой партии материала подвижная фаза могла быть слегка модифицирована для адаптирования к вариациям в партиях. Дополнительные подвижные фазы, применяемые для очистки, включали:

- 1) 25/75 метанол/CO₂,
- 2) 30/70 метанол/CO₂, и
- 3) 50/50 метанол/CO₂.

Методики SFC, HPLC и SMB хорошо известны в уровне техники, и неподвижные фазы Chiralpak® коммерчески доступны из коммерческих источников, таких как Fisher Scientific и Daicel Corporation.

Тем не менее, необходимо разработать более эффективный способ выделения М-диона (соединения 5).

Классическое разделение

Настоящее изобретение направлено на разработку применимого способа классического разделения для рацемата М/Р-диона (соединение 4).

В общей сложности проводили 100 экспериментов по скринингу сокристаллов и идентифицировали три потенциальных сокристалла диона. Исходя из самого высокого отношения значений площади М/Р-диона в остаточном твердом веществе и самого низкого отношения значений площади в супернатанте, в качестве хирального реагента для разделения выбирали (+)-2,3-добензоил-D-винную кислоту (ДВТА).

Согласно результатам 100 экспериментов по скринингу сокристаллов и 20 дополнительных процедур скрининга растворителей обнаружили, что 2-МеТНФ/н-гептан обеспечивает лучший результат в отношении разделения, чем другие системы растворителей. Исходя из результатов относительно растворимости сокристалла М-диона и сокристалла Р-диона в различных соотношениях 2-МеТНФ и н-гептана, в качестве оптимальной композиции растворителя для разделения выбирали 2-МеТНФ/н-гептан (1,4:1, об./об.).

С целью выявления любого возможного превращения формы в рацемат диона или М/Р-дион в ходе процесса кристаллизации с хиральным разделением растворимость в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) сокристалла М-диона, сокристалла Р-диона, смеси сокристаллов М+Р-диона (1:1, вес/вес), рацемата диона и ДВТА определяли при различных температурах. Для сокристалла М-диона и сокристалла Р-диона при различных температурах в течение 7 дней не наблюдали какого-либо изменения формы. Тем не менее, рацемат диона типа С получали после перемешивания смеси сокристаллов М+Р-диона (1:1, вес/вес) при различных температурах в течение 7 дней. Наличие рацемата диона типа D (20 и 30°C) или рацемата диона типа С (40, 50, 60 и 65°C) наблюдали после перемешивания рацемата диона при соответствующих температурах в течение 7 дней. Растворимость, составляющую ~100 мг/мл, наблюдали при всех температурах для ДВТА.

Для дополнительной оптимизации способа разделения составляли тройную фазовую диаграмму для сокристалла М/Р-диона на основе результатов относительно равновесной растворимости, а эвтектическая точка не была получена, вероятно, вследствие того, что рацемат типа С мог кристаллизоваться при наличии как сокристалла М-диона, так и Р-диона. Другую тройную фазовую диаграмму для М/Р-диона составляли на основе результатов относительно равновесной растворимости, а эвтектическая точка не была получена, вероятно, вследствие того, что рацемат диона типа С или типа D мог кристаллизоваться при наличии как М-диона, так и Р-диона.

Таким образом, идентифицировали хиральный реагент (ДВТА) и систему растворителей ((2-МеТНФ/н-гептан (1,4:1, об./об.)) для разделения рацемата диона. Способ мелкомасштабной кристаллизации с использованием реагента для разделения и системы растворителей может обеспечить для М-диона выход 39% и чистоту ее 99%. Кроме того, в

ходе экспериментов по скринингу наблюдали и исследовали полиморфизм рацемата диона.

2 Эксперимент по скринингу

2.1 Скрининг сокристаллов

Всего было проведено 100 экспериментов по скринингу сокристаллов с использованием 20 кислот и 5 систем растворителей (результаты обобщены в таблице 2-1). В целом, рацемат диона и кислоту в молярном соотношении 1:1 смешивали и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней перед выделением для проведения XRPD. По результатам XRPD идентифицировали три потенциальные кислоты, которые могли образовывать сокристаллы с рацематом диона, включая (1S)-(-)-камфановую кислоту (фиг. 2-2), (+)-2, 3-добензоил-D-винную кислоту (фиг. 2-3) и D-(+)-яблочную кислоту (фиг. 2-4). Исходя из результатов XRPD, также получали четыре новые формы кристаллов свободного основания, которые относили к рацемату диона типов В-Е.

Как показано в таблице 2-2, супернатант и остаточное твердое вещество для трех потенциальных сокристаллов дополнительно тестировали с помощью HPLC. Отношение М-диона/Р-диона измеряли и обобщали в таблице 2-2. В результате сокристалл с DBTA продемонстрировал отношение значений площади М-диона/Р-диона 0,11 для супернатанта и 4,4 для остаточного твердого вещества, что свидетельствует о том, что М-дион и Р-дион продемонстрировали высокую степень разделения после образования сокристалла с DBTA. Таким образом, DBTA выбирали в качестве хирального реагента для дополнительной оптимизации разделения.

Таблица 2-1. Обобщенные данные относительно экспериментов по скринингу сокристаллов

| Растворитель Кислота | Ацетон | H₂O/AC N (1:1, об./об.) | EtOAc | 2- MeTHF/н- гептан (1:1, об./об.) | MTBE/н- гептан (1:1, об./об.) |
|---|--------------------|---|---------------------------|--|--|
| Отсутствует | Тип В ⁺ | Тип С ⁺ | Тип С ⁺ | Тип D ⁺ | Тип E ⁺ |
| L-Аспарагиновая кислота | Тип В | Тип С | Тип С+кислота | Тип D | Тип E |
| (R)-1,4-Бензодиоксан-2-карбоновая кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E+кислота |
| (1S)-(-)-Камфановая кислота | Тип В | Тип С | Сокристалл типа А* | Сокристалл типа В* | Сокристалл типа А* |
| (-)-Камфорная кислота | Тип В | Тип С+кислота | Тип С+кислота | Тип D | Тип E+кислота |

| | | | | | |
|---|---------------|-------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| (+)-2,3-Дибензоил-D-винная кислота | Тип В | Тип С | Аморфная | Сокристалл типа А[#] | Сокристалл типа А[#] |
| D-Глутаминовая кислота | Тип В | Тип С | Тип С+кислота | Тип D | Тип E |
| D-(+)-Яблочная кислота | Тип В | Тип С | Сокристалл типа А^S | Тип D | Тип E |
| (R)-(-)-Миндальная кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E+кислота |
| (-)-Ментилоксиуксусная кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E |
| (S)-(+)- α -Метоксифенилуксусная кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E |
| (R)-(+)- α -Метокси- α -трифторметилфенилуксусная кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E |
| (R)-(-)-5-Оксо-2-тетрагидрофуранкарбоновая кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E |
| (R)-(+)-N-(1-Фенилэтил)сукцинамоя кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E+кислота |
| (S)-(+)-2-Фенилпропионовая кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E |
| L-Пироглутаминовая кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E+кислота |
| D-(-)-Хинная кислота | Тип В+кислота | Тип С | Тип С+кислота | Тип D+кислота | Тип E+кислота |
| L-(+)-Винная кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E |
| L-Аскорбиновая кислота | Тип В+кислота | Тип С | Тип С+кислота | Тип D | Тип E |

| | | | | | |
|--|-------|-------|---------------|-------|---------------|
| N,N-Бис[(R)-(-)-1-фенилэтил]фталамовая кислота | Тип В | Тип С | Тип С | Тип D | Тип E+кислота |
| (S)-Фенилянтарная кислота | Тип В | Тип С | Тип C+кислота | Тип D | Тип E+кислота |

⁺ Обозначает кристаллическую форму свободного гас-диона (сокристаллы не образуются), ^{*}: сокристалл с (1S)-(-)-камфановой кислотой, [#]: сокристалл с (+)-2,3-дибензоил-D-винной кислотой, [§]: сокристалл с D-(+)-яблочной кислотой.

Таблица 2-2. Обобщенные данные относительно результатов HPLC для трех сокристаллов

| Площадь пика Образец | Супернатант | | | Твердое вещество | | |
|---|---------------------|---------------------|-------------|---------------------|---------------------|------------|
| | Р-дион (площадь) | М-дион (площадь) | М/Р | Р-дион (площадь) | М-дион (площадь) | М/Р |
| Сокристалл с (1S)-(-)-камфановой кислотой типа А (810465-06-C3) | 9021,4 | 8274,2 | 0,9 | 6418,6 | 6360,4 | 1,0 |
| Сокристалл с (1S)-(-)-камфановой кислотой типа В (810465-06-D3) | 4673,2 | 4303,4 | 0,9 | 4768,3 | 4736,9 | 1,0 |
| Сокристалл с DBTA типа А (810465-06-D5) | 17673,1 | 1858,6 | 0,11 | 1180,2 | 5249,8 | 4,4 |
| Сокристалл с D-(+)-яблочной кислотой типа А (810465-06-C7) | 11382,6 | 10696,5 | 0,9 | 6443,3 | 6366,7 | 1,0 |

2.2 Скрининг растворителей

Для выбора подходящего растворителя с целью дальнейшего разделения М-диона и Р-диона показатели отношения значений площади М/Р-диона по результатам HPLC получали для дополнительных 20 смесей растворитель/растворитель. Как указано в таблице 2-3, 2-МеТНФ продемонстрировал самую высокую степень разделения с отношением значений площади М-диона/Р-диона 0,7 в супернатанте и 4,1 в остаточном твердом веществе. Тем не менее, 2-МеТНФ/н-гептан (1:1, об./об.) продемонстрировали более высокую степень разделения при скрининге сокристаллов (таблица 2-2), вследствие чего 2-МеТНФ/н-гептан выбирали для дальнейшей оптимизации. Отношение значений площади М/Р-диона по результатам HPLC получали для различных соотношений 2-МеТНФ/н-гептан при различных соотношениях кислота/основание. Результаты,

приведенные в таблице 2-4, продемонстрировали, что более высокое соотношение кислота/ФВ (2:1 или 1,5:1) в 2-МеТНФ/н-гептан (8:1 или 4:1, об./об.) является желательным для улучшения соотношения М/Р-дион в выделенных твердых веществах.

Определение растворимости М-сокристалла и Р-сокристалла в различных соотношениях 2-МеТНФ/н-гептан также проводили при 5 и 25°C, результаты чего обобщены в таблице 2-5. М-сокристалл был предоставлен клиентом, а Р-сокристалл получали посредством обратного антирастворителя и антирастворителя (подробности эксперимента см. в разделе 4.3). Результаты относительно растворимости, приведенные в таблице 2-5, продемонстрировали, что соотношение объемов 2-МеТНФ/н-гептан, составляющее 1,5:1, может обеспечить самую высокую степень разделения при комнатной температуре. Дополнительные эксперименты по разделению проводились клиентом, в результате которых соотношение объемов 1,4:1 продемонстрировало самую высокую степень разделения. Таким образом, соотношение объемов 2-МеТНФ/н-гептан 1,4:1 выбирали в качестве системы растворителей для разделения.

Таблица 2-3. Скрининг растворителей для сокристалла рацемата диона с ДВТА (отношение значений площади М-диона/Р-диона)

| Растворитель | Супернатант | Твердое вещество | Растворитель | Супернатант | Твердое вещество |
|------------------------------|-------------|------------------|--------------------------------|-------------|------------------|
| 2-МеТНФ | 0,7 | 4,1 | DMSO/н-гептан (1:1, об./об.) | н. д. | н. д. |
| МТВЕ | 0,04 | 3,5 | DMF/н-гептан (1:1, об./об.) | 0,9 | 1,0 |
| MeOH | 0,9 | 1,0 | Толуол/н-гептан (1:1, об./об.) | 0,8 | 1,0 |
| IPA | 1,0 | 1,0 | Уксусная кислота | н. д. | н. д. |
| EtOH/н-гептан (1:1, об./об.) | 0,9 | 1,0 | Муравьиная кислота | н. д. | н. д. |
| МВК | 0,9 | 1,0 | DCM | н. д. | н. д. |
| МЕК | 1,0 | 1,0 | Кумол | 0,9 | 1,0 |
| IPAc | 0,9 | 1,0 | 1-Бутанол | 0,9 | 1,0 |
| ТНФ | н. д. | н. д. | н-Пропанол | 0,9 | 1,0 |

| | | | | | |
|-----|-------|-------|--|-----|-----|
| NMP | н. д. | н. д. | 1,3- Диметил-2- имидазолид инон | 0,9 | 1,0 |
|-----|-------|-------|--|-----|-----|

Н. д.: получали прозрачный раствор, а твердое вещество выделено не было.

Таблица 2-4. Результаты скрининга в отношении соотношения кислота/основание и соотношения 2-МеТНФ/н-гептан для сокристалла рацемата диона с ДВТА (отношение значений площади М-диона/Р-диона)

| Соотношение кислота/осн ование 2-МеТНФ/н- гептан (об./об.) | 2:1 | | | 1,5:1 | | | 1:1,5 | | | 1:2 | | |
|---|---------------|-----|------|-------|-----|-----|---------------|-----|-----|-------|-----|-----|
| | Форма | L | S | Форма | L | S | Форма | L | S | Форма | L | S |
| 8:1 | CA | 0,4 | 13,4 | CA | 0,4 | 8,9 | CA | 0,5 | 7,0 | CA | 0,6 | 2,6 |
| 4:1 | CA | 0,3 | 8,7 | CA | 0,3 | 6,2 | CA | 0,4 | 6,2 | CA | 0,4 | 5,7 |
| 2:1 | CA | 0,2 | 6,0 | CA | 0,2 | 5,6 | CA | 0,2 | 4,7 | CA | 0,2 | 5,2 |
| 1:2 | CA | 0,3 | 1,2 | CA | 0,1 | 1,3 | CA | 0,1 | 1,4 | CA | 0,1 | 1,7 |
| 1:4 | DA | 1,4 | 1,0 | CA | 0,4 | 1,0 | CA + DA | 0,1 | 1,0 | CA | 0,1 | 1,0 |
| 1:8 | CA + DA | 0,9 | 1,0 | DA | 0,5 | 1,0 | DA | 0,3 | 1,0 | DA | 0,3 | 1,0 |

L: супернатант, S: твердое вещество, CA: сокристалл типа А, DA: рацемат диона типа А.

Таблица 2-5. Скрининг соотношения 2-МеТНФ/н-гептан для сокристаллов М/Р-диона

| Температура (°C) | 2-МеТНФ/н- гептан (об./об.) | Сокристалл М-диона | | Сокристалл Р-диона | |
|---------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|--------------------|
| | | Растворимость (мг/мл) | XRPD | Растворимость (мг/мл) | XRPD |
| 5 | 1:1 | 11,3 | Тип А* | 38,5 | Тип А [#] |
| | 1,5:1 | 17,3 | Тип А* | 60,8 | Тип А [#] |
| | 2:1 | 22,2 | Тип А* | 66,9 | Тип А [#] |

| | | | | | |
|----|-------|------|--------|------|--------------------|
| | 3:1 | 28,6 | Тип А* | 86,6 | Тип А [#] |
| | 4:1 | 30,8 | Тип А* | 82,9 | Тип А [#] |
| | 6:1 | 47,1 | Тип А* | 92,1 | н. д. |
| | 8:1 | 55,1 | Тип А* | 90,6 | н. д. |
| 25 | 1:1 | 13,4 | Тип А* | 52,9 | Тип А [#] |
| | 1,5:1 | 20,3 | Тип А* | 80,8 | Тип А [#] |
| | 2:1 | 28,1 | Тип А* | 81,7 | Тип А [#] |
| | 3:1 | 39,0 | Тип А* | 87,0 | н. д. |
| | 4:1 | 43,0 | Тип А* | 86,5 | н. д. |
| | 6:1 | 53,2 | Тип А* | 81,9 | н. д. |
| | 8:1 | 65,0 | Тип А* | 89,2 | н. д. |

*: М-сокристалл типа А, #: Р-сокристалл типа А.

2.3 Растворимость сокристалла диона с DBTA, рацемата диона и DBTA

7-дневное испытание равновесной растворимости сокристалла М-диона, сокристалла Р-диона, смеси сокристаллов М+Р-диона (1:1, вес/вес) и рацемата диона проводили при различных температурах (20, 30, 40, 50, 60, 65, 75 и 80°C) в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.). Изменение цвета наблюдали при 75 и 80°C через 5 дней, что указывает на разложение, поэтому данные относительно растворимости не получали.

При перемешивании М-сокристалла и Р-сокристалла при различных температурах в течение 7 дней изменения формы не наблюдали (фиг. 2-5 и фиг. 2-6). Рацемат диона типа С получали после перемешивания смеси сокристаллов М-диона и сокристаллов Р-диона (1:1, вес/вес) при различных температурах в течение 7 дней (фиг. 2-7). Рацемат диона типа D (20 и 30°C) или рацемат диона типа С (40, 50, 60 и 65°C) наблюдали после перемешивания рацемата диона при различных температурах в течение 7 дней (фиг. 2-8 и фиг. 2-9).

Пятидневное испытание равновесной растворимости DBTA проводили при различных температурах (20, 30, 40, 50, 60 и 65°C) в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.). Растворимость, составляющую ~100 мг/мл, наблюдали при всех температурах. Существенной разницы при изменении температуры не наблюдали (таблица 2-7).

Таблица 2-6. Растворимость сокристалла диона с DBTA, смеси сокристаллов М/Р-диона, рацемата диона в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.)

| ID образца | Материал | Температура (°C) | Растворимость (мг/мл) | | Кристаллическая форма |
|------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------|-----------------------|
| | | | М-дион | Р-дион | |
| 1-01-A1 | Сокристалл М-диона | 20 | 13,1 | - | М-сокристалл типа А |
| 1-01-A2 | | 30 | 15,8 | - | М-сокристалл типа |

| | | | | | |
|---------|------------------------------|----|-------|-------|----------------------|
| | | | | | А |
| 1-01-A3 | | 40 | 18,4 | - | М-сокристалл типа А |
| 1-01-A4 | | 50 | 17,2 | - | М-сокристалл типа А |
| 1-01-A5 | | 60 | 34,6 | - | М-сокристалл типа А |
| 1-01-A6 | | 65 | 35,4 | - | М-сокристалл типа А |
| 1-01-B1 | Сокристалл Р-диона | 20 | - | 39,4 | Р-сокристалл типа А |
| 1-01-B2 | | 30 | - | 56,5 | Р-сокристалл типа А |
| 1-01-B3 | | 40 | - | 55,8 | Р-сокристалл типа А |
| 1-01-B4 | | 50 | - | 79,9 | Р-сокристалл типа А |
| 1-01-B5 | | 60 | - | 113,9 | Р-сокристалл типа А |
| 1-01-B6 | | 65 | - | 110,0 | Р-сокристалл типа А |
| 1-01-C1 | Смесь сокристаллов М+Р-диона | 20 | 7,3 | 10,4 | Рацемат диона типа С |
| 1-01-C2 | | 30 | 9,2 | 16,0 | Рацемат диона типа С |
| 1-01-C3 | | 40 | 9,8 | 12,2 | Рацемат диона типа С |
| 1-01-C4 | | 50 | 12,1 | 21,9 | Рацемат диона типа С |
| 1-01-C5 | | 60 | 18,7 | 26,7 | Рацемат диона типа С |
| 1-01-C6 | | 65 | 13,4* | 18,0* | Рацемат диона типа С |
| 1-01-D1 | Рацемат диона | 20 | 18,0 | 15,2 | Рацемат диона типа |

| | | | | | |
|---------|--|----|------|------|----------------------|
| | | | | | D |
| 1-01-D2 | | 30 | 20,1 | 17,1 | Рацемат диона типа D |
| 1-01-D3 | | 40 | 11,5 | 9,9 | Рацемат диона типа C |
| 1-01-D4 | | 50 | 14,2 | 11,8 | Рацемат диона типа C |
| 1-01-D5 | | 60 | 13,7 | 11,7 | Рацемат диона типа C |
| 1-01-D6 | | 65 | 15,3 | 13,1 | Рацемат диона типа C |

Таблица 2-7. Растворимость ДВТА в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.)

| ID образца | Температура (°C) | Растворимость (мг/мл) |
|------------|------------------|-----------------------|
| 1-15-A1 | 20 | 99,1 |
| 1-15-A2 | 30 | 100,3 |
| 1-15-A3 | 40 | 98,9 |
| 1-15-A4 | 50 | 88,0 |
| 1-15-A5 | 60 | 105,0 |
| 1-15-A6 | 65 | 96,1 |

2.4 Тройная фазовая диаграмма

2.4.1 Сокристаллы М/Р-диона

Сокристалл М-диона и сокристалл Р-диона взвешивали, при этом соответствующие значения массы указаны в таблице 2-8, и перемешивали в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) при комнатной температуре в течение 72 часов. Тройную фазовую диаграмму сокристалла М/Р-диона составляли на основе данных относительно 72-часовой равновесной растворимости, а эвтектическая точка получена не была (фиг. 2-10).

Таблица 2-8. Обобщенные данные относительно растворимости для сокристаллов М/Р-диона

| № | Вес М-сокрис талла (мг) | Вес Р-сокрис талла (мг) | De (%) | Супернатант | | | | Твердое вещество | | |
|---|-------------------------|-------------------------|--------|-------------|------------|--------|---------|------------------|-------|--------|
| | | | | [M], мг/мл | [P], мг/мл | De (%) | [M]/[P] | M, мг | P, мг | De (%) |
| 1 | 50,7 | 0 | 100,0 | 22,9 | 0,0 | 100,0 | н. д. | 27,8 | 0,0 | 100,0 |
| 2 | 0 | 99,7 | -100,0 | 0,0 | 81,2 | -100,0 | н. д. | 0,0 | 18,5 | -100,0 |
| 3 | 21,1 | 83,4 | -59,6 | 5,1 | 59,4 | -84,2 | 11,68 | 16,0 | 24,0 | -20,0 |

| | | | | | | | | | | |
|---|-------|------|-------|------|------|-------|-------|-------|------|------|
| | | | | | | | 0 | | | |
| 4 | 41 | 83,5 | -34,1 | 5,9 | 45,0 | -76,9 | 7,658 | 35,1 | 38,5 | -4,6 |
| 5 | 84 | 85 | -0,6 | 11,5 | 23,7 | -34,9 | 2,070 | 72,5 | 61,3 | 8,4 |
| 6 | 167,7 | 83,1 | 33,7 | 12,2 | 20,8 | -26,2 | 1,711 | 155,5 | 62,3 | 42,8 |
| 7 | 49,7 | 50,4 | -0,7 | 17,5 | 40,8 | -40,0 | 2,331 | 32,2 | 9,6 | 54,1 |
| 8 | 49,7 | 25 | 33,1 | 19,9 | 21,8 | -4,6 | 1,095 | 29,8 | 3,2 | 80,7 |
| 9 | 49,2 | 12,2 | 60,3 | 21,3 | 9,6 | 37,9 | 0,451 | 27,9 | 2,6 | 82,9 |

2.4.2 М/Р-дион

М-дион и Р-дион взвешивали, при этом соответствующие значения массы указаны в таблице 2-9, и перемешивали в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) при комнатной температуре в течение 5 дней. Тройную фазовую диаграмму составляли исходя из данных относительно 5-дневной равновесной растворимости в 1,0 мл 2-МеТНФ/н-гептана (1,4:1, об./об.) при комнатной температуре. М-дион типа А, Р-дион типа А, рацемат диона типа С и типа D наблюдали в остаточном твердом веществе образцов для тестирования растворимости. На фазовой диаграмме каких-либо эвтектических точек получено не было (фиг. 2-11).

Таблица 2-9. Обобщенные данные относительно тройной фазовой диаграммы для М/Р-диона

| № | Вес М- дион а (мг) | Вес Р- дио на (мг) | De (%) | Супернатант | | | | Твердое вещество | | | XRP D |
|---|--------------------------------|--------------------------------|-----------|-----------------------|---------------|-----------|---------|------------------|----------|-----------|----------|
| | | | | [M] , мг/ мл | [P], мг/мл | De (%) | [M]/[P] | М, мг | Р, мг | De (%) | |
| 1 | 99,3 | 0 | 100,0 | 80, 1 | 0 | 100,0 | н. д. | 19,2 | 0,0 | 100,0 | A |
| 2 | 0 | 100, 6 | -100,0 | 0 | 77,1 | -100,0 | н. д. | 0,0 | 23,5 | -100,0 | A |
| 3 | 20,2 | 119, 3 | -71,0 | 7,7 | 50,3 | -73,6 | 0,2 | 12,5 | 69,0 | -69,2 | A+R D |
| 4 | 89,8 | 90,3 | -0,3 | 16, 2 | 17,5 | -3,9 | 0,9 | 73,6 | 72,8 | 0,6 | RD |
| 5 | 121,1 | 40,7 | 49,7 | 53, 0 | 1,6 | 94,2 | 33,4 | 68,1 | 39,1 | 27,0 | A+R C |
| 6 | 90,2 | 19,5 | 64,4 | 52, 6 | 1,4 | 94,8 | 37,6 | 37,6 | 18,1 | 35,0 | A+R C |
| 7 | 41,6 | 39,9 | 2,1 | 9,8 | 9,0 | 4,4 | 1,1 | 31,8 | 30,9 | 1,4 | RC |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------|-----------|-------|----------|------|-------|------|------|------|-------|----------|
| 8 | 39,2 | 120, 3 | -50,8 | 7,6 | 48,1 | -72,8 | 0,2 | 31,6 | 72,2 | -39,1 | A+R D |
| 9 | 119,1 | 20,5 | 70,6 | 54, 1 | 1,6 | 94,4 | 34,5 | 65,0 | 18,9 | 54,9 | A+R C |

RC: рацемат диона типа C; RD: рацемат диона типа D; A: M- или P-дион типа A (порошковые рентгенограммы для M-диона типа A и P-диона типа A являлись одинаковыми и не различались).

3 Характеристика твердого состояния кристаллических форм

Всего получали пять кристаллических форм рацемата диона и две сокристаллические формы. Все данные формы характеризовали посредством XRPD, TGA, DSC, PLM и ^1H ЯМР, а также обобщали в таблице 2-10. Данные относительно характеристики твердого состояния свидетельствовали о том, что рацематы диона типа A и типа D были идентифицированы как сольваты с 2-МеТНФ, типа В как ацетоновый сольват, типа С как ангидрат и типа Е как сольват с МТВЕ.

Было обнаружено, что как сокристалл M-диона типа A, так и сокристалл P-диона типа A были представлены в виде сольватов с 2-МеТНФ. Все данные относительно характеристики представлены на фиг. 3-1 - фиг. 3-22.

Таблица 2-10. Обобщенные данные относительно кристаллических форм

| ID образца | Кристаллическая форма | Эндотерма (пик, °C) | TGA (вес. %) | ^1H ЯМР (вес. %) |
|------------|---------------------------|----------------------|---------------|---------------------------|
| 5-05-A | Рацемат диона типа A | 110,2, 248,6, 213,4* | 2,5 (150 °C) | 2,4 (2-МеТНФ) |
| 1-10-A1 | Рацемат диона типа B | 113,4, 126,0, 250,9 | 9,8 (150 °C) | 6,2 (ацетон) |
| 1-01-D5 | Рацемат диона типа C | 251,9 | 3,0 (150 °C) | ND ^{&} |
| 1-01-D1 | Рацемат диона типа D | 120,5, 253,3 | 15,4 (150 °C) | 12,0 (2-МеТНФ) |
| 1-10-A4 | Рацемат диона типа E | 151,6, 158,6, 248,7 | 14,7 (160 °C) | 7,5 (МТВЕ) |
| 5-17-A | Сокристалл M-диона типа A | 109,6, 119,2 | 6,6 (125°C) | 10,6 (2-МеТНФ) |
| 5-16-A | Сокристалл P-диона типа A | 88,3, 112,3, 132,8 | 9,2 (140°C) | 10,6 (2-МеТНФ) |

*: экзотермический пик; &: не обнаружено.

3.1.1 Конкурентная взвесь форм рацемата диона

Рацемат диона типов B-E успешно повторно получали посредством суспензии рацемата диона типа A в ацетоне, H₂O/ACN (1:1, об./об.), 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1,

об./об.) и МТВЕ/н-гептане (1:1, об./об.) при комнатной температуре соответственно.

Около 5 мг каждой из формы рацемата диона (типов А-Е) отвешивали во флакон для HPLC, во флакон добавляли 0,3 мл насыщенного раствора рацемата диона в 2-МеНТФ/н-гептане (1,4:1, об./об.), а затем смесь перемешивали при 20, 30, 40, 50, 60 и 65°C в течение 5 дней.

Все формы свободного основания превращались в рацемат диона типа С посредством конкурентной суспензии в 2-МеНТФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) при целевых температурах, что позволяет предположить, что рацемат диона типа С является наиболее термодинамически стабильной формой в 2-МеНТФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) в диапазоне от 20 до 65°C.

Таблица 2-11. Результаты относительно конкурентной взвеси

| Исходная форма | ID эксперимента | Растворитель | Температура (°C) | Твердая форма |
|-------------------------|-----------------|-----------------------------------|------------------|----------------------|
| Рацемат диона типов А-Е | 1-16-B1 | 2-МеТНФ/н-гептан (1,4:1, об./об.) | 20 | Рацемат диона типа С |
| | 1-16-B2 | | 30 | Рацемат диона типа С |
| | 1-16-B3 | | 40 | Рацемат диона типа С |
| | 1-16-B4 | | 50 | Рацемат диона типа С |
| | 1-16-B5 | | 60 | Рацемат диона типа С |
| | 1-16-B6 | | 65 | Рацемат диона типа С |

3.2 Получение сокристалла Р-диона

3.2.1 Малый масштаб

2 г Р-диона и 1 г ДВТА растворяли в 18 мл 2-МеТНФ при 65°C с получением почти прозрачного раствора. В данный раствор добавляли 18 мл гептана через 1 ч. Раствор охлаждали до 20°C в течение 4 ч и выдерживали в течение ночи. Раствор выпаривали с использованием продувания воздухом при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч, и получали желтоватую маслянистую пасту. В смесь добавляли еще 54 мл гептана при перемешивании в течение 2 ч. Суспензию фильтровали. Образец твердого вещества обозначали как 810465-16-А.

3.2.2 Крупный масштаб

10 г Р-диона и 5 г ДВТА растворяли в 100 мл 2-МеТНФ при 65°C. Раствор фильтровали посредством фильтра РТФЕ с размером пор 0,45 мкм, и получали прозрачный раствор. Прозрачный раствор по каплям добавляли в суспензию 400 мл

гептана, содержащую ~1 г затравки (810465-16-A), полученной в ходе первого прогона. Суспензию выдерживали с перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 ч перед выделением. Приблизительно 10 г сокристалла Р-диона (810465-20-A) получали с выходом ~66%.

4 Приборы и способы

4.1 XRPD

Для анализа посредством XRPD применяли рентгеновские порошковые дифрактометры PANalytical в режиме отражения. Применяемые параметры XRPD приведены в таблице 4-1.

Таблица 4-1. Параметры тестирования посредством XRPD

| Параметры | PANalytical | PANalytical | PANalytical |
|--------------------------------------|---|---|---|
| Модель | Empyrean | X' Pert ³ | X' Pert ³ |
| Длина волн рентгеновских лучей | Cu, α , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, отношение интенсивностей K α 2/K α 1: 0,50 | Cu, α , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, отношение интенсивностей K α 2/K α 1: 0,50 | Cu, α , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, отношение интенсивностей K α 2/K α 1: 0,50 |
| Параметры рентгеновской трубки | 45 кВ, 40 мА | 45 кВ, 40 мА | 45 кВ, 40 мА |
| Цель расходимости | Устанавливается автоматически | 1/8° | Фиксированная на 1/8° |
| Режим сканирования | Непрерывный | Непрерывный | Непрерывный |
| Диапазон сканирования (°2 θ) | 3°-40° | 3°-40° | 3°-40° |
| Время шаг сканирования (с) | 17,8 | 46,7 | 18,9 |
| Размер шаг (°2 θ) | 0,0167 | 0,0263 | 0,0131 |
| Время испытания | 5 мин 30 с | 5 мин 04 с | 4 мин 15 с |

4.2 TGA и DSC

Данные относительно TGA собирали с использованием TA discovery 550, Q500 и Q5000 TGA от TA Instruments. DSC осуществляли с использованием Q500, Q5000 и

Discovery 2500 DSC от TA Instruments. Подробности относительно применяемых параметров приведены в таблице 4-2.

Таблица 4-2. Параметры процедур тестирования посредством TGA и DSC

| Параметры | TGA | DSC |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Способ | Линейное изменение | Линейное изменение |
| Кювета для образцов | Алюминиевая, открытая | Алюминиевая, гофрированная |
| Температура | Комнатная температура - 350°C | 25°C - 300°C |
| Скорость нагрева | 10°C/мин | 10°C/мин |
| Газ для продувки | N ₂ | N ₂ |

4.3 HPLC

Для тестирования растворимости применяли прибор для HPLC Agilent 1100/1260, при этом подробности относительно способов приведены в таблице 4-3.

Таблица 4-3. Способ тестирования растворимости посредством HPLC

| HPLC | Agilent 1100 с детектором DAD |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Колонка | CHIRALPAK IC-3, 4,6×100 мм, 3 мкм |
| Подвижная фаза | А: н-гептан |
| | В: MeOH/EtOH (1:1, об./об.) |
| Изократическое элюирование | А:В=75:25, 60:40 |
| Длительность анализа | 10,0 мин |
| Время перерыва | 0,0 мин |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин |
| Вводимый объем | 5 мкл |
| Длина волны детектора | УФ при 215 нм |
| Температура колонки | 40°C |
| Температура пробоотборника | Комнатная температура |
| Разбавитель | EtOH |

Таблица 4-4. Способ тестирования растворимости (DBTA) посредством HPLC

| HPLC | Agilent 1260 с детектором DAD |
|----------------|--|
| Колонка | Agilent ZORBAX 300SB-C3, 150 × 4,6 мм, 3,5 мкм |
| Подвижная фаза | А: 0,05% TFA в H ₂ O |
| | В: 0,05% TFA в ACN |
| Изоэлюирование | А:В=65:35 |

| | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Длительность анализа | 5,0 мин |
| Время перерыва | 0,0 мин |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин |
| Вводимый объем | 5 мкл |
| Длина волны детектора | УФ при 215 нм |
| Температура колонки | 40°C |
| Температура пробоотборника | Комнатная температура |
| Разбавитель | EtOH |

4.4 ¹H ЯМР

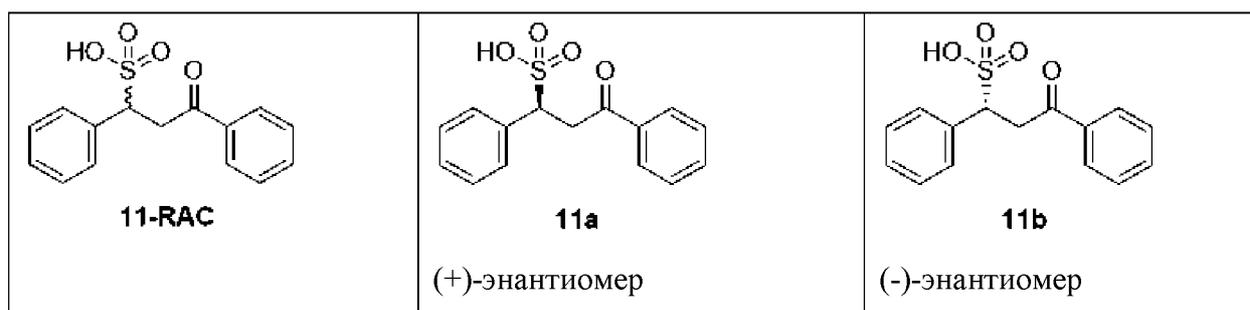
Спектр ¹H ЯМР получали с использованием спектрометра Bruker 400M NMR, применяя DMSO-*d*₆ в качестве растворителя.

4.5 PLM

Изображение под микроскопом в поляризованном свете получали на вертикальном микроскопе Nikon DS-Fi2 при комнатной температуре.

Дополнительный скрининг соединения 5 с 1,3-дифенил-3-оксопропансульфоновой кислотой 11b

Вследствие низкой основности пиридинового фрагмента в соединении 5 и ограниченных "совпадений" с точки зрения образования кристаллических солей с использованием стандартного набора для скрининга его выбирали для скрининга рацемического соединения 4 с 1,3-дифенил-3-оксопропансульфоновой кислотой 11b в масштабе 0,06 ммоль.



Разделяющая способность рацемического соединения 5 в граммовом масштабе. В круглодонную колбу на 250 мл загружали 2,0 г рацемического соединения 4 (5,7 ммоль, 1,0 экв.) в 200 мл EtOH:AcOH (90:10 об./об.). После растворения материала в раствор добавляли 832 мг сульфоновой кислоты 11b (2,9 ммоль, 0,5 экв.). Прозрачный раствор оставляли перемешиваться в течение 15 часов при скорости перемешивания 800 об./мин. Образовывался белый осадок, который выделяли из исходного раствора. Выделенную соль суспендировали в CH₂Cl₂, который обрабатывали концентрированным водным раствором NaHCO₃ с использованием делительной воронки. Органический слой выделяли, и основной водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2x). Органические

слои объединяли и высушивали над Na_2SO_3 . Выпаривание растворителя обеспечивало 415 мг (M)-5 (ее 96%) (см. фиг. 6-1).

Прозрачный исходный раствор выпаривали до сухого состояния. Желтый маслянистый материал растворяли в CH_2Cl_2 и обрабатывали концентрированным водным раствором NaHCO_3 с использованием делительной воронки. Органический слой выделяли, и основной водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2x). Органические слои объединяли и высушивали над Na_2SO_3 . Выпаривание растворителя обеспечивало 1579 мг 5 (ее 23% для (P)-атропоизомера; фиг. 6-2).

Скрининг полиморфов сокристалла M-диона с DBTA

5 Характеристика кристаллических форм сокристалла M-диона с DBTA

Эксперименты по скринингу полиморфов для M-диона проводили при 100 условиях с использованием способов преобразования суспензии, медленного выпаривания, медленного охлаждения, добавления антирастворителя, диффузии паров, циклического изменения температуры и мокрого измельчения. В результате скрининга в совокупности получали 17 кристаллических форм (типов A-Q). Взаимосвязь между формами показана на фиг. 4-1. Подробные характеристические данные представлены в таблице 5-1, а наложения порошковых рентгенограмм показаны на фиг. 5-1. Результаты характеристики твердого состояния указывали на то, что тип G представляет собой гидрат, тогда как типы являются сольватами.

5.1 Приборы и способы

5.1.1 XRPD

XRPD проводили с помощью Panalytical X'Pert³ Powder XRPD на держателе с нулевым фоном на основе Si. Положение 2θ калибровали по эталонному стандартному диску на основе Si от Panalytical. Применяемые параметры перечислены в таблице 5-а.

Таблица 5-а. Параметры тестирования посредством XRPD

| Параметры | Режим отражения |
|--|--|
| Длина волны рентгеновских лучей | Cu, α , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, отношение интенсивностей K α 2/K α 1: 0,50 |
| Параметры рентгеновской трубки | 45 кВ, 40 мА |
| Щель расходимости | Фиксированная на 1/8° |
| Режим сканирования | Непрерывный |
| Диапазон сканирования (° 2 θ) | 3-40 |
| Время шага сканирования [с] | 18,87 |
| Размер шага (° 2 θ) | 0,0131 |
| Время испытания | 4 мин 15 с |

5.1.2 TGA/DSC

Данные относительно TGA собирали с использованием TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. DSC осуществляли с использованием TA Q2000 DSC от TA Instrument. Калибровку в ходе DSC осуществляли с помощью эталонного индиевого стандарта, а калибровку в ходе TGA осуществляли с помощью эталонного никелевого стандарта. Подробности относительно применяемых параметров приведены в таблице 5-б.

Таблица 5-б. Параметры процедур тестирования посредством TGA и DSC

| Параметры | TGA | DSC |
|---------------------|---|-------------------------------|
| Способ | Линейное изменение | Линейное изменение |
| Кювета для образцов | Платиновая, открытая | Алюминиевая, гофрированная |
| Температура | Комнатная температура - необходимая температура | |
| Скорость нагрева | 10°C/мин | |
| Газ для продувки | N ₂ | |

5.2 Скрининг полиморфов

Растворимость типа А (3-05-А) оценивали при комнатной температуре. Примерно 2 мг твердого вещества добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл. Затем во флаконы поэтапно добавляли растворители из таблицы 5-с (50/50/200/700 мкл) до растворения твердых веществ или достижения общего объема 2 мл. Результаты, обобщенные в таблице 5-с, использовали в качестве руководства при выборе растворителей в ходе скрининга полиморфов.

Эксперименты по скринингу полиморфов проводили с использованием различных

способов кристаллизации или перехода в твердое состояние. Применяемые способы и идентифицированные типы кристаллов обобщены в таблице 5-с.

Таблица 5-с. Примерная растворимость исходного материала (6010013-05-А) при комнатной температуре

| Растворитель | Растворимость (мг/мл) | Растворитель | Растворимость (мг/мл) |
|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| MTBE | $S < 3,1$ | Ацетон | $S > 52,0$ |
| H ₂ O | $2,4 < S < 8,0$ | DMF | $S > 40,0$ |
| н-Гептан | $3,0 < S < 10,0$ | Анизол | $S > 40,0$ |
| Толуол | $2,7 < S < 9,0$ | Уксусная кислота | $S > 40,0$ |
| Гексаны | $2,9 < S < 9,7$ | THF | $S > 50,0$ |
| IPA | $26,0 < S < 52,0$ | ACN | $S > 46,0$ |
| 2-МеTHF | $24,0 < S < 48,0$ | CHCl ₃ | $S > 50,0$ |
| 1,4-Диоксан | $25,0 < S < 50,0$ | EtOAc | $S > 72,0$ |
| н-BuOH | $23,0 < S < 46,0$ | DMSO | $S > 72,0$ |
| МИБК | $38,0 < S < 76,0$ | MeOH | $S > 78,0$ |
| BuOAc | $S > 28,0$ | EtOH | $S > 68,0$ |
| IPAc | $S > 32,0$ | -- | -- |

Таблица 5-d. Обобщенные данные относительно экспериментов по скринингу полиморфов

| Способ | Число экспериментов | Тип кристалла |
|--|---------------------|--|
| Взвесь при комнатной температуре/5°C | 37 | Типы A-G, тип J, тип N, тип N |
| Медленное выпаривание | 16 | Тип A, тип C, тип D, тип J, тип K, тип L, тип N, тип O |
| Медленное охлаждение | 9 | Тип C, тип J, тип L, тип O |
| Добавление антирастворителя | 9 | Тип A, тип C, тип H и тип I |
| Диффузия на границе жидкость-пар | 5 | Тип L, тип M, тип Q |
| Диффузия на границе твердое вещество-пар | 6 | Типы A и M |
| Циклическое изменение температуры | 7 | Тип A, тип G, тип O |
| Мокрое измельчение | 10 | Тип A |

| | | |
|-------|----|----------|
| Всего | 99 | Типы А-Q |
|-------|----|----------|

5.2.1 Взвесь при комнатной температуре

Эксперименты со взвесью проводили при комнатной температуре в различных системах растворителей. Приблизительно 20 мг типа А (3-05-А) суспендировали в 0,2 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл. После перемешивания суспензии посредством магнитной мешалки в течение 13 дней при комнатной температуре оставшиеся твердые вещества выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-е, указывают на то, что получали типы А-D и тип J.

Таблица 5-е. Обобщенные данные относительно экспериментов со взвесью при комнатной температуре

| ID эксперимента | Растворитель (об.:об.) | Твердая форма |
|-----------------|---|------------------------|
| 3-07-A1 | MTBE | Тип В |
| 3-07-A2 | H ₂ O | Тип А |
| 3-07-A3 | н-Гептан | Низкая кристалличность |
| 3-07-A4 | Толуол | Низкая кристалличность |
| 3-07-A5 | Гексаны | Тип А |
| 3-07-A6* | IPA | Тип А |
| 3-07-A7* | 2-МеТНФ | Тип В |
| 3-07-A8* | 1,4-Диоксан | Тип J |
| 3-07-A9 | н-BuOH | Низкая кристалличность |
| 3-07-A10* | MIBK | Тип А |
| 3-07-A11 | BuOAc | Тип С |
| 3-07-A12 | IPAc | Тип D |
| 3-07-A13* | Ацетон | Аморфная |
| 3-07-A14* | DMF | Тип P |
| 3-07-A15 | Анизол | Тип E |
| 3-07-A16 | ТНФ/н-гептан (1:9) | Низкая кристалличность |
| 3-07-A17 | 2-МеТНФ/н-гептан (1:9) | Тип А |
| 3-07-A18 | IPA/H ₂ O (1:9) | Тип А |
| 3-07-A19 | IPAc/H ₂ O (1:9) | Тип F |
| 3-07-A20 | н-BuOH/H ₂ O (1:9) | Тип А |
| 3-07-A21 | н-BuOH/MTBE (1:9) | Тип А |
| 3-07-A22 | CHCl ₃ /MTBE (1:9) | Тип А |
| 3-07-A23* | MeOH/H ₂ O (937:63, aw=0,2) | Аморфная |

| | | |
|-----------|--|-------|
| 3-07-A24* | MeOH/H ₂ O (844:156, aw=0,4) | Тип N |
| 3-07-A25* | MeOH/H ₂ O (693:304, aw=0,6) | Тип G |
| 3-07-A26 | MeOH/H ₂ O (569:431, aw=0,8) | Тип G |

*: твердое вещество, полученное посредством медленного выпаривания при комнатной температуре.

5.2.2 Медленное выпаривание

Эксперименты по медленному выпариванию осуществляли при 16 условиях. Вкратце, 20 мг типа А (3-05-А) растворяли в 0,2-0,8 мл растворителя в стеклянном флаконе на 20 мл. Если растворение не достигалось, суспензию фильтровали с использованием PTFE (с размером пор 0,2 мкм), а фильтраты применяли на следующих стадиях. Визуально прозрачные растворы накрывали с помощью Parafilm® с 5-10 отверстиями малого диаметра и подвергали выпариванию при комнатной температуре. Твердые вещества выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-f, продемонстрировали, что получали тип А, тип С, тип D, тип J, тип К, тип L, тип N, тип О.

Таблица 5-f. Обобщенные данные относительно экспериментов по медленному выпариванию

| ID эксперимента | Растворитель (об.:об.) | Твердая форма |
|-----------------|------------------------|---------------|
| 3-08-A1 | Уксусная кислота | Аморфная |
| 3-08-A2 | THF | Тип J |
| 3-08-A3 | ACN | Аморфная |
| 3-08-A4 | CHCl ₃ | Аморфная |
| 3-08-A5 | EtOAc | Тип С |
| 3-08-A6 | DMSO | Аморфная |
| 3-08-A7 | MeOH | Аморфная |
| 3-08-A8 | EtOH | Тип N |
| 3-08-A9 | 1,4-Диоксан | Тип J |
| 3-08-A10 | n-BuOH | Тип А |
| 3-08-A11 | MIBK | Тип О |
| 3-08-A12 | BuOAc | Тип С |
| 3-08-A13 | IPAc | Тип D |
| 3-08-A14 | Ацетон | Тип К |
| 3-08-A15 | DMF | Гель |

| | | |
|----------|---------|-------|
| 3-08-A16 | 2-MeTHF | Тип L |
|----------|---------|-------|

5.2.3 Медленное охлаждение

Эксперименты по медленному охлаждению проводили в 9 системах растворителей. Приблизительно 20 мг типа А (3-05-А) суспендировали в 1 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл при комнатной температуре. Затем суспензию нагревали до 50°C, уравнивали в течение двух часов и фильтровали с использованием мембраны PTFE (с размером пор 0,20 мкм). Фильтраты медленно охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин. Результаты, обобщенные в таблице 5-g, указывают на то, что наблюдались тип С, тип G, тип J, тип L и тип О.

Таблица 5-g. Обобщенные данные относительно экспериментов по медленному охлаждению

| ИД эксперимента | Растворитель (об.:об.) | Твердая форма |
|-----------------|------------------------|-----------------------------------|
| 3-09-A1* | IPA | Тип О |
| 3-09-A2 | 2-MeTHF | Тип L |
| 3-09-A3* | 1,4-Диоксан | Тип J |
| 3-09-A4* | n-BuOH | Тип L |
| 3-09-A5* | Уксусная кислота | Тип G (низкая кристалличность) |
| 3-09-A6 | THF | Тип J |
| 3-09-A7* | ACN | Аморфная |
| 3-09-A8 | CHCl ₃ | Низкая кристалличность |
| 3-09-A9* | EtOAc | Тип С |

*: твердые вещества, полученные посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.4 Добавление антирастворителя

Всего проводили 9 экспериментов по добавлению антирастворителя. Приблизительно 20 мг исходного материала (3-05-А) растворяли в 0,2-1,4 мл растворителя с получением прозрачного раствора. Раствор перемешивали посредством магнитной мешалки с последующим пошаговым добавлением 0,2 мл антирастворителя до появления осадка или достижения общего количества антирастворителя объема 15,0 мл. Полученный осадок выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, приведенные в таблице 5-h, показали, что получали тип А, тип С, тип Н и тип I.

Таблица 5-h. Обобщенные данные относительно экспериментов по добавлению антирастворителя

| ИД эксперимента | Растворитель | Антирастворитель | Твердая форма |
|-----------------|--------------|------------------|---------------|
|-----------------|--------------|------------------|---------------|

| | | | |
|----------|------------------|-------------------|----------|
| 3-10-A1* | H ₂ O | Ацетон | Тип Н |
| 3-10-A2 | | THF | Аморфная |
| 3-10-A3* | | DMSO | Тип I |
| 3-10-A4* | MTBE | EtOH | Тип А |
| 3-10-A5* | | CHCl ₃ | Тип А |
| 3-10-A6 | | EtOAc | Тип А |
| 3-10-A7* | н-Гептан | Ацетон | Тип С |
| 3-10-A8* | | 2-MeTHF | Тип А |
| 3-10-A9* | | IPAc | Тип С |

*: твердые вещества, полученные посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.5 Диффузия на границе жидкость-пар

Осуществляли пять экспериментов по диффузии на границе жидкость-пар. Примерно 20 мг исходного материала (3-05-A) растворяли в соответствующем растворителе с получением прозрачного раствора во флаконе объемом 3 мл. Затем данный раствор помещали во флакон объемом 20 мл с 3 мл летучих растворителей. Флакон объемом 20 мл герметично закрывали крышкой и выдерживали при комнатной температуре, обеспечивая достаточное время для взаимодействия паров органических веществ с раствором. Осадки выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-і, показали, что получали тип L, тип M и тип Q.

Таблица 5-і. Обобщенные данные относительно экспериментов по диффузии на границе жидкость-пар

| ID эксперимента | Растворитель | Антирастворитель | Твердая форма |
|-----------------|--------------|------------------|---------------|
| 3-11-A1 | MIBK | н-Гептан | Тип Q |
| 3-11-A2 | EtOAc | IPA | Тип M |
| 3-11-A3 | THF | MTBE | Тип L |
| 3-11-A4 | 2-MeTHF | н-Гептан | Тип L |
| 3-11-A5* | DMF | Толуол | Гель |

*: твердые вещества получали посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.6 Диффузия на границе твердое вещество-пар

Эксперименты по диффузии на границе твердое вещество-пар проводили с использованием 6 различных растворителей. Примерно 10 мг исходного материала (3-05-A) отвешивали во флакон объемом 3 мл, который помещали во флакон объемом 20 мл с 2 мл летучего растворителя. Флакон объемом 20 мл герметично закрывали крышкой и выдерживали при комнатной температуре в течение 7 дней, обеспечивая взаимодействие паров растворителя с образцом. Твердые вещества тестировали посредством XRPD, и

результаты, обобщенные в таблице 5-j, продемонстрировали, что происходило образование типа А и типа М.

Таблица 5-і. Обобщенные данные относительно экспериментов по диффузии на границе твердое вещество-пар

| ИД эксперимента | Растворитель | Твердая форма |
|-----------------|------------------|---------------|
| 3-12-А1 | EtOH | Тип М |
| 3-12-А2 | MTBE | Тип А |
| 3-12-А3 | H ₂ O | Тип А |
| 3-12-А4 | Ацетон | Аморфная |
| 3-12-А5 | 2-МеТНФ | Тип А |
| 3-12-А6 | РАс | Тип А |

5.2.7 Циклическое изменение температуры

Эксперименты по циклическому изменению температуры проводили в 7 системах растворителей. Приблизительно 20 мг исходного материала (3-05-А) суспендировали в 1 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл при комнатной температуре. Затем суспензию нагревали до 50°C, уравнивали в течение одного часа и фильтровали с использованием мембраны PTFE (с размером пор 0,20 мкм). Фильтраты медленно охлаждали до 5°C со скоростью 0,2°C/мин, а затем нагревали до 50°C со скоростью 1°C/мин. Цикл подлежал повторению еще один раз, а затем обеспечивали охлаждение до 5°C со скоростью 0,2°C/мин. Образцы хранили при 5°C, прежде чем твердые вещества выделяли и анализировали с использованием XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-g, указывают на то, что наблюдались тип А, тип G и тип О.

Таблица 5-к. Обобщенные данные относительно экспериментов по циклическому изменению температуры

| ИД эксперимента | Растворитель (об.:об.) | Твердая форма |
|-----------------|------------------------|------------------------|
| 3-13-А1* | 2-МеТНФ | Тип А |
| 3-13-А2* | MeOH | Тип G |
| 3-13-А3* | МІВК | Тип А |
| 3-13-А4* | АСN | Аморфная |
| 3-13-А5 | СНСІ3 | Низкая кристалличность |
| 3-13-А6* | Толуол | Аморфная |
| 3-13-А7* | РА | Тип О |

*: твердые вещества, полученные посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.8 Взвесь при 5°C

Эксперименты со взвесью проводили при температуре 5°C в различных системах

растворителей. Приблизительно 20 мг исходного материала (3-05-A) суспендировали в 0,2 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл. После перемешивания суспензии посредством магнитной мешалки в течение 7 дней при температуре 5°C оставшиеся твердые вещества выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-1, указывают на то, что получали тип А, тип С - тип Е и тип J.

Таблица 5-1. Обобщенные данные относительно экспериментов со взвесью при 5°C

| ИД эксперимента | Растворитель (об.:об.) | Твердая форма |
|-----------------|------------------------|------------------------|
| 3-14-A1* | BuOAc | Тип С |
| 3-14-A2* | IPAc | Тип D |
| 3-14-A3* | Ацетон | Низкая кристалличность |
| 3-14-A4* | DMF | Гель |
| 3-14-A5 | Анизол | Тип Е |
| 3-14-A6* | 2MeTHF | Тип А |
| 3-14-A7* | ACN | Низкая кристалличность |
| 3-14-A8* | CHCl ₃ | Низкая кристалличность |
| 3-14-A9* | EtOAc | Низкая кристалличность |
| 3-14-A10* | MeOH | Тип С |
| 3-14-A11* | THF | Тип J |

*: твердые вещества, полученные посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.9 Мокрое измельчение

Эксперименты по мокрому измельчению проводили в пяти условиях. Вкратце, 10 мг типа А (3-05-A) помещали в ступку и измельчали в ~20 мкл растворителя в течение 5 мин. Твердые вещества выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-м, указывают на то, что получали тип А.

Таблица 5-м. Обобщенные данные относительно экспериментов по мокрому измельчению

| ИД эксперимента | Растворитель (об.:об.) | Твердая форма |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| 3-15-A1 | MTBE | Аморфная |
| 3-15-A2 | H ₂ O | Аморфная |
| 3-15-A3 | н-Гептан | Аморфная |
| 3-15-A4 | Толуол | Аморфная |
| 3-15-A5 | Гексаны | Аморфная |
| 3-15-A6 | IPA | Аморфная |
| 3-15-A7 | 2-MeTHF | Тип А (низкая кристалличность) |

| | | |
|----------|-------------|----------|
| 3-15-A8 | 1,4-Диоксан | Тип А |
| 3-15-A9 | n-BuOH | Аморфная |
| 3-15-A10 | MIBK | Аморфная |

Таблица 5-1. Характеристика кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA

| Кристаллическая форма (№ партии) | Условия получения | Потеря веса в ходе TGA (%) | Эндотерм. согласно DSC (пик, °C) | ID формы |
|----------------------------------|--|----------------------------|--|--------------------|
| Тип А (3-05-A) | Традиционное разделение с DBTA (2-MeTHF) | 7,31 до 125°C | 109,4 120,0 | Сольват с 2-MeTHF |
| Тип В (3-07-A1) | Взвесь при комнатной температуре (MTBE) | 7,21 до 125°C | 115,7 | Сольват с MTBE |
| Тип С (3-08-A5) | Медленное выпаривание (EtOAc) | 7,99 до 125°C | 92,7 116,4 | Сольват с EtOAc |
| Тип D (3-07-A12) | Взвесь при комнатной температуре (IPAc) | 7,51 до 130°C | 75,4, 110,5, 148,0, 116,6 , 265,9(экзотерм.) | Сольват с IPAc |
| Тип E (3-07-A15) | Взвесь при комнатной температуре (анизол) | 8,63 до 125°C | 103,8 119,0 | Сольват с анизолом |
| Тип F (3-07-A19) | Взвесь при комнатной температуре IPAc/H ₂ O (об.:об. 1:9) | 6,2 до 130°C | 86,5, 107,9 | Сольват с IPAc |
| Тип G (3-07-A26) | Взвесь при комнатной температуре (MeOH/H ₂ O, | 6,44 до 100°C | 86,0 127,2 133,1 | Гидрат |

| | | | | |
|---------------------|--|--------------------|--|-----------------------|
| | aw=0,8) | | | |
| Тип Н (3-10-A1) | Антирастворитель (ацетон/H ₂ O) | 3,58 до 130°C | 107,6 | Ацетоновый сольват |
| Тип I (3-10-A3) | Антирастворитель (DMSO/H ₂ O) | 7,26 до 150 °C. | 128,9 | Сольват с DMSO |
| Тип J (3-08-A2) | Медленное выпаривание (THF) | 7,27% при 125°C | 115,7 | Сольват THF |
| Тип К (3-08-A14) | Медленное выпаривание (ацетон) | 5,71 до 150°C | 96,7, 119,8 147,4 157,4°C (экзотерм) | Ацетоновый сольват |
| Тип L (3-11-A4) | Диффузия на границе жидкость-пар (2-МеТНФ/н- гептан) | 7,94 до 130 °C | 126,2 | Сольват с 2- МеТНФ |
| Тип М (3-11-A2) | Диффузия на границе жидкость-пар (EtOAc/IPA) | 3,73 до 150°C | 122,6 | Сольват с IPA |
| Тип N (3-08-A8) | Медленное выпаривание (EtOH) | 4,08 до 150°C | 85,4, 126,5 150,9 | Сольват с EtOH |
| Тип O (3-08-A11) | Медленное выпаривание (MIBK) | 2,03 до 130°C | 106,2, 151,2 | Сольват с MIBK |
| Тип P (3-07-A14) | Медленное выпаривание (DMF) | 8,33 до 130°C | 89,9 | Сольват с DMF |

| | | | | |
|--------------------|---|------------------|-----------------------|-------------------|
| Тип Q (3-11-A1) | Диффузия на границе жидкость-пар (МІВК/н-гептан) | 6,00 до 120°C | 92,9, 148,9, 170,0 | Сольват с МІВК |
|--------------------|---|------------------|-----------------------|-------------------|

5.3 Тип А

Тип А (3-05-А) был предоставлен клиентом. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-4, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-5, наблюдались потеря веса на 7,3% до 125°C и две эндотермы при 109,4 и 120,0°C (пик). Как показано на фиг. 5-6, присутствие 2-МеТНF было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип А рассматривался как сольват с 2-МеТНF.

5.4 Тип В

Образец типа В (3-07-А1) получали из суспензии типа А в МТВЕ при комнатной температуре. Порошковая рентгенограмма, показанная на фиг. 5-7, указывала на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-10, наблюдались потеря веса на 7,2% до 125°C и эндотерма при 115,7°C (пик). Как показано на фиг. 5-9, присутствие МТВЕ было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип В, вероятно, являлся сольватом с МТВЕ.

5.5 Тип С

Образец типа С (3-08-А5) получали посредством медленного выпаривания в EtOAc при комнатной температуре. Порошковая рентгенограмма, показанная на фиг. 5-10, указывала на кристаллическую форму. Данные TGA и DSC, показанные на фиг. 5-11, продемонстрировали потерю веса на 8,0% до 125°C и две эндотермы при 92,7°C и 116,4°C (пик). Как показано на фиг. 5-12, присутствие EtOAc было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип С, вероятно, являлся сольватом с EtOAc.

5.6 Тип D

Образец типа D (3-07-А12) получали из взвеси типа А в IPAc при комнатной температуре. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-13, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-14, наблюдались потеря веса на 7,5% до 130°C и эндотермы при 75,4°C, 110,5°C, 148,0°C и 116,6°C (пик), а также экзотерма при 265,9°C. Как показано на фиг. 5-15, присутствие IPAc было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип D, вероятно, являлся сольватом с IPAc.

5.7 Тип E

Образец типа E (3-07-А15) получали из суспензии типа А в анизоле при комнатной температуре. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-16, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-17, наблюдались потеря веса на 8,6% до 125°C и две эндотермы при 103,8°C и 119,0°C (пик). Как показано на фиг. 5-18, присутствие IPAc было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип E, вероятно, являлся сольватом с анизолом.

5.8 Тип F

Образец типа F (3-07-A19) получали из взвеси типа A в IPAcH_2O (об.:об. 1:9) при комнатной температуре. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-19, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-20, наблюдались потеря веса на 6,2% до 130°C и две эндотермы при 86,5°C и 107,9°C (пик). Как показано на фиг. 5-18, присутствие IPAc было обнаружено в спектре ^1H ЯМР. Исходя из результатов, тип F, вероятно, являлся сольватом с IPAc.

5.9 Тип G

Образец типа G (3-07-A26) получали из взвеси типа A в MeOH_2O ($a_w=0,8$) при комнатной температуре. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-22, указывал на кристаллическое состояние. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-23, наблюдались потеря веса на 6,4% до 100°C и эндотермы при 86,0°C, 127,2°C и 133,1°C (пик). Как показано на фиг. 5-24, в ^1H ЯМР спектре для раствора не наблюдалось сигнала, относящегося к MeOH или MeTHF. Исходя из результатов, тип G, вероятно, представлял собой гидрат.

5.10 Тип H

Образец типа H (3-10-A1) получали посредством добавления антирастворителя с использованием ацетона/ H_2O . Результат XRPD, показанный на фиг. 5-25, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-26, наблюдались потеря веса на 3,6% до 130°C и эндотерма при 107,6°C (пик). Как показано на фиг. 5-27, присутствие ацетона было обнаружено в спектре ^1H ЯМР. Исходя из результатов, тип H, вероятно, являлся ацетоновым сольватом.

5.11 Тип I

Образец типа I (3-10-A3) получали посредством добавления антирастворителя с использованием $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-28, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-29, наблюдались потеря веса на 7,3% до 150°C и эндотерма при 128,9°C (пик). Как показано на фиг. 5-30, присутствие DMSO было обнаружено в спектре ^1H ЯМР. Исходя из результатов, тип I, вероятно, являлся сольватом с DMSO.

5.12 Тип J

Образец типа J (3-08-A2) получали посредством медленного выпаривания в THF. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-31, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-32, наблюдались потеря веса на 7,3% до 125°C и эндотерма при 115,7°C (пик). Как показано на фиг. 5-33, присутствие THF было обнаружено в спектре ^1H ЯМР. Исходя из результатов, тип J, вероятно, являлся сольватом с THF.

5.13 Тип K

Образец типа K (3-08-A14) получали посредством медленного выпаривания в ацетоне. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-34, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-35, наблюдались потеря веса на 5,7% до 150°C и эндотермы при 96,7°C, 119,8°C и 147,4°C (пик), а также экзотерма при 157,4°C.

Как показано на фиг. 5-36, присутствие ацетона было обнаружено в спектре ^1H ЯМР. Исходя из результатов, тип К, вероятно, являлся ацетоновым сольватом.

5.14 Тип L

Образец типа L (3-11-A4) получали посредством диффузии на границе жидкость-пар в 2-МеТНФ/н-гептане. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-37, указывал на кристаллическую форму с предпочтительной ориентацией. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-38, наблюдались потеря веса на 7,9% до 130°C и эндотерма при 126,2°C (пик). Как показано на фиг. 5-39, в спектре ^1H ЯМР было обнаружено присутствие ацетона, тогда как сигнал, относящийся к н-гептану, не наблюдался. Исходя из результатов, тип L, вероятно, являлся сольватом с 2-МеТНФ.

5.15 Тип M

Образец типа M (3-11-A2) получали посредством диффузии на границе жидкость-пар в EtOAc/IPA. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-40, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-41, наблюдались потеря веса на 3,7% до 150°C и эндотерма при 122,6°C (пик). Как показано на фиг. 5-42, в спектре ^1H ЯМР было обнаружено присутствие IPA, тогда как сигнал, относящийся к EtOAc, не наблюдался. Исходя из результатов, тип M, вероятно, являлся сольватом с IPA.

5.16 Тип N

Образец типа N (3-08-A8) получали посредством медленного выпаривания в EtOH. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-43, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-44, наблюдались потеря веса на 4,1% до 150°C и эндотермы при 85,4°C, 126,5°C и 150,9°C (пик). Как показано на фиг. 5-45, присутствие EtOH было обнаружено в спектре ^1H ЯМР. Исходя из результатов, тип M, вероятно, являлся сольватом с EtOH.

5.17 Тип O

Образец типа O (3-08-A11) получали посредством медленного выпаривания в MIBK. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-46, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-47, наблюдались потеря веса на 2,0% до 130°C и две эндотермы при 106,2°C и 151,2°C (пик). Как показано на фиг. 5-48, присутствие MIBK было обнаружено в спектре ^1H ЯМР. Исходя из результатов, тип O, вероятно, являлся сольватом с MIBK.

5.18 Тип P

Образец типа P (3-07-A14) получали посредством медленного выпаривания в DMF. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-49, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-50, наблюдались потеря веса на 8,3% до 130°C и эндотерма при 89,9°C (пик). Как показано на фиг. 5-51, присутствие DMF было обнаружено в спектре ^1H ЯМР. Исходя из результатов, тип P, вероятно, являлся сольватом с DMF.

5.19 Тип Q

Образец типа Q (3-11-A1) получали посредством диффузии на границе жидкость-

пар в МИБК/н-гептане. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-52, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-53, наблюдались потеря веса на 6,0% до 120°C и эндотермы при 92,9°C, 148,9°C и 170,0°C (пик). Как показано на фиг. 5-54, в спектре ¹H ЯМР было обнаружено присутствие МИБК, тогда как сигнал, относящийся н-гептану, не наблюдался. Исходя из результатов, тип Q, вероятно, являлся сольватом с МИБК.

6. Данные относительно кристалла и экспериментальная часть для композиции 4а

Экспериментальная часть. Одиночные бесцветные пластинчатые кристаллы (**композиция 4а**) использовали в том виде, в котором они были получены. Подходящий кристалл (0,28 × 0,18 × 0,09) мм³ выбирали и закрепляли на нейлоновой петле с паратоновым маслом на дифрактометре Bruker APEX-II CCD. Кристалл выдерживали при T=173(2) К в ходе сбора данных. Применяя **Olex2** (Dolomanov et al., 2009), структуру определяли с помощью программы для определения структуры ХТ (Sheldrick, 2015) с использованием способа определения на основе внутреннего фазирования. Модель уточняли посредством версии **XL** (Sheldrick, 2008) с использованием минимизации способом наименьших квадратов.

Данные относительно кристалла. C₆₅H₇₂Cl₂F₂N₈O₁₅, M_r=1314,20, триклинный, P1 (№ 1), a=11,5683(10) Å, b=11,6705(10) Å, c=13,9593(12) Å, α=68,1780(10)°, β=69,4150(10)°, γ=87,7760(10)°, V=1628,7(2) Å³, T=173(2) К, Z=1, Z' = 1, μ(MoK_α) = 0,178, измерено 26758 отражений, 11949 уникальных (R_{int}=0,0528), которые применяли для всех расчетов. Конечный wR₂ составлял 0,2465 (все данные) и R₁ составлял 0,0835 (I > 2(I)).p

Таблица 6-2. Дробные атомные координаты (×10⁴) и параметры эквивалентного изотропного смещения (Å²×10³) для **композиции 4А**. U_{eq} определено как 1/3 следа ортогонализированного U_{ij}

| Атом | x | y | z | U _{eq} |
|------|---------|---------|---------|-----------------|
| O1C | 5607(5) | 3451(5) | 6493(5) | 44,9(14) |
| O2C | 6723(6) | 4580(6) | 6921(5) | 49,9(15) |
| O3C | 3704(5) | 3216(6) | 5826(5) | 45,6(14) |
| O4C | 2800(6) | 3841(6) | 4560(6) | 55,9(16) |
| O5C | 3369(5) | 5630(6) | 6567(5) | 50,2(15) |
| O6C | 3636(5) | 3990(6) | 7917(5) | 50,8(15) |
| O7C | 5703(6) | 2984(7) | 4257(5) | 55,4(16) |
| O8C | 6595(5) | 4867(6) | 3832(5) | 49,1(15) |
| C1C | 5032(7) | 4527(8) | 6031(7) | 41(2) |
| C2C | 4615(7) | 4267(8) | 5203(7) | 39,1(19) |
| C3C | 3928(8) | 4667(8) | 6968(7) | 42(2) |
| C4C | 5705(8) | 3954(9) | 4361(7) | 42(2) |

| Атом | x | y | z | U_{eq} |
|-------------|----------|----------|----------|----------------------------|
| C5C | 6393(8) | 3601(8) | 6961(7) | 42(2) |
| C6C | 6820(9) | 2403(8) | 7493(8) | 49(2) |
| C7C | 7721(15) | 2378(12) | 7941(13) | 98(3) |
| C8C | 8179(15) | 1311(13) | 8410(13) | 94(3) |
| C9C | 7697(17) | 223(14) | 8497(14) | 107(5) |
| C10C | 6708(16) | 185(12) | 8178(13) | 98(3) |
| C11C | 6265(15) | 1303(12) | 7665(13) | 94(3) |
| C12C | 2953(8) | 3028(9) | 5341(7) | 44(2) |
| C13C | 2359(9) | 1762(9) | 5860(8) | 54(2) |
| C14C | 1223(9) | 1501(10) | 5822(8) | 56(2) |
| C15C | 671(11) | 300(12) | 6312(10) | 75(3) |
| C16C | 1261(14) | -658(13) | 6805(13) | 98(5) |
| C17C | 2446(14) | -407(13) | 6720(13) | 97(4) |
| C18C | 2954(13) | 800(12) | 6325(12) | 87(4) |
| Cl1B | 6935(2) | 1601(2) | 11106(2) | 66,0(7) |
| F1B | 4643(5) | 1859(6) | 10647(5) | 66,7(16) |
| O1B | 8509(6) | 7968(6) | 7303(6) | 58,0(17) |
| O2B | 4575(6) | 6378(7) | 8234(6) | 66,1(19) |
| N1B | 7896(6) | 6005(6) | 8607(6) | 40,4(16) |
| N2B | 7345(6) | 3931(7) | 9798(6) | 42,2(17) |
| N3B | 6567(7) | 7139(7) | 7745(6) | 49,2(18) |
| N4B | 11242(6) | 5811(7) | 8040(6) | 47,4(18) |
| C1B | 7710(8) | 7096(9) | 7832(8) | 48(2) |
| C2B | 7030(8) | 4974(8) | 9152(6) | 40(2) |
| C3B | 6537(8) | 2952(9) | 10275(7) | 47(2) |
| C4B | 5411(8) | 2909(8) | 10151(7) | 47(2) |
| C5B | 5070(8) | 3977(10) | 9543(7) | 49(2) |
| C6B | 5884(8) | 5054(9) | 9031(7) | 44(2) |
| C7B | 5584(8) | 6210(9) | 8328(8) | 50(2) |
| C8B | 9103(7) | 5996(7) | 8717(7) | 41(2) |
| C9B | 9205(8) | 6331(8) | 9550(7) | 43(2) |
| C10B | 10370(9) | 6393(9) | 9588(7) | 49(2) |
| C11B | 11350(8) | 6131(8) | 8840(7) | 44(2) |

| Атом | x | y | z | U_{eq} |
|-------------|-----------|----------|-----------|----------------------------|
| C12B | 10113(7) | 5734(7) | 7981(7) | 38,9(19) |
| C13B | 8078(9) | 6634(9) | 10360(8) | 55(2) |
| C14B | 10040(9) | 5292(9) | 7127(8) | 54(2) |
| C15B | 10546(10) | 4041(10) | 7234(10) | 65(3) |
| C16B | 10688(11) | 6301(12) | 5939(9) | 73(3) |
| C11A | 11316(3) | -588(3) | 4003(3) | 82,7(9) |
| F1A | 13799(6) | -251(6) | 4033(5) | 77,9(18) |
| O1A | 12158(6) | 6025(6) | 1115(6) | 57,3(17) |
| O2A | 15430(6) | 4363(7) | 1981(6) | 63,4(18) |
| N1A | 11949(6) | 3944(6) | 2039(6) | 38,9(16) |
| N2A | 11735(7) | 1804(7) | 3004(6) | 48,6(19) |
| N3A | 13776(6) | 5170(7) | 1580(6) | 45,5(18) |
| N4A | 8608(6) | 4153(7) | 2689(6) | 46,4(18) |
| C1A | 12607(8) | 5110(9) | 1551(7) | 47(2) |
| C2A | 12449(7) | 2876(8) | 2555(7) | 40(2) |
| C3A | 12216(10) | 797(10) | 3464(8) | 56(2) |
| C4A | 13389(10) | 813(9) | 3546(8) | 56(3) |
| C5A | 14083(9) | 1886(10) | 3114(8) | 54(2) |
| C6A | 13638(8) | 2995(8) | 2564(7) | 44(2) |
| C7A | 14365(8) | 4199(9) | 2043(8) | 48(2) |
| C8A | 10709(7) | 3834(8) | 2039(6) | 37,4(19) |
| C9A | 10540(8) | 3371(9) | 1305(8) | 47(2) |
| C10A | 9326(8) | 3313(8) | 1314(7) | 47(2) |
| C11A | 8421(8) | 3689(8) | 2008(7) | 45(2) |
| C12A | 9733(7) | 4227(7) | 2738(7) | 39,4(19) |
| C13A | 11568(8) | 2995(10) | 522(8) | 55(2) |
| C14A | 9890(8) | 4703(9) | 3549(7) | 50(2) |
| C15A | 9619(11) | 6056(11) | 3255(11) | 71(3) |
| C16A | 9045(10) | 3875(11) | 4734(8) | 64(3) |
| O3S | 355(10) | 1070(10) | 9718(9) | 116(3) |
| C11S | -300(40) | -220(40) | 11630(40) | 142(14) |
| C11T | -1050(40) | -700(50) | 11410(40) | 190(20) |
| C12S | 160(30) | -310(30) | 10410(20) | 180(9) |

| Атом | x | y | z | U_{eq} |
|------|----------|-----------|-----------|----------|
| C13S | 1360(40) | -510(50) | 10600(40) | 151(11) |
| C13T | 1220(40) | -820(40) | 9990(40) | 151(11) |
| C14S | 2240(20) | 280(20) | 9240(20) | 155(8) |
| C15S | 1510(20) | 1150(20) | 8834(18) | 139(7) |
| O2S | 6461(8) | -721(8) | 5995(7) | 83(2) |
| C6S | 5780(20) | -1920(20) | 5275(19) | 145(7) |
| C7S | 6000(20) | -720(20) | 5170(20) | 155(8) |
| C8S | 7200(30) | -180(30) | 4150(30) | 241(15) |
| C9S | 7990(20) | 670(20) | 4390(20) | 153(7) |
| C10S | 7490(30) | 340(30) | 5490(30) | 202(11) |
| O1S | 4966(9) | 7468(9) | 1097(8) | 99(3) |
| C1S | 5930(20) | 8160(20) | 2110(20) | 176(9) |
| C2S | 5018(15) | 7306(16) | 2147(14) | 105(5) |
| C3S | 3770(20) | 7280(20) | 2920(20) | 146(7) |
| C4S | 3200(30) | 8270(30) | 2170(30) | 207(12) |
| C5S | 4180(20) | 8430(20) | 990(20) | 162(8) |

Таблица 6-3. Параметры анизотропного смещения ($\times 10^4$) для **композиции 4А**.
Экспоненциальный показатель коэффициента анизотропного смещения имеет следующий вид: $-2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$

| Атом | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| O1C | 37(3) | 57(4) | 52(3) | -27(3) | -25(3) | 9(3) |
| O2C | 47(4) | 54(4) | 52(4) | -21(3) | -21(3) | 4(3) |
| O3C | 33(3) | 63(4) | 39(3) | -21(3) | -10(3) | -3(3) |
| O4C | 52(4) | 68(4) | 53(4) | -20(4) | -26(3) | 1(3) |
| O5C | 34(3) | 56(4) | 53(4) | -19(3) | -11(3) | 9(3) |
| O6C | 44(3) | 71(4) | 35(4) | -21(3) | -11(3) | 3(3) |
| O7C | 46(4) | 71(5) | 56(4) | -34(4) | -15(3) | 3(3) |
| O8C | 33(3) | 56(4) | 55(4) | -22(3) | -11(3) | 7(3) |
| C1C | 31(4) | 48(5) | 47(5) | -20(4) | -14(4) | 1(4) |
| C2C | 35(5) | 42(5) | 41(5) | -16(4) | -14(4) | 2(4) |
| C3C | 37(5) | 52(5) | 39(5) | -21(4) | -14(4) | 2(4) |
| C4C | 36(5) | 51(5) | 45(5) | -17(4) | -22(4) | 6(4) |
| C5C | 40(5) | 48(5) | 35(4) | -16(4) | -11(4) | 5(4) |

| Атом | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
| C6C | 58(6) | 45(5) | 51(5) | -22(4) | -26(5) | 10(4) |
| C7C | 141(9) | 68(6) | 117(8) | -37(6) | -85(8) | 23(6) |
| C8C | 124(9) | 77(6) | 120(8) | -41(6) | -86(7) | 41(6) |
| C9C | 155(14) | 87(10) | 133(13) | -53(9) | -107(12) | 68(10) |
| C10C | 141(9) | 68(6) | 117(8) | -37(6) | -85(8) | 23(6) |
| C11C | 124(9) | 77(6) | 120(8) | -41(6) | -86(7) | 41(6) |
| C12C | 35(5) | 65(6) | 38(5) | -26(5) | -15(4) | 3(4) |
| C13C | 50(6) | 59(6) | 56(6) | -23(5) | -23(5) | 6(5) |
| C14C | 47(6) | 71(7) | 58(6) | -31(5) | -22(5) | 1(5) |
| C15C | 54(6) | 101(10) | 73(8) | -34(7) | -22(6) | -21(6) |
| C16C | 96(10) | 81(9) | 114(11) | -3(8) | -67(9) | -27(8) |
| C17C | 98(10) | 73(8) | 110(11) | -10(8) | -51(9) | -2(7) |
| C18C | 88(9) | 77(8) | 102(10) | -20(7) | -56(8) | -9(7) |
| Cl1B | 67,9(16) | 57,4(14) | 64,2(16) | -10,1(12) | -27,3(13) | -6,4(12) |
| F1B | 67(4) | 76(4) | 55(3) | -19(3) | -22(3) | -23(3) |
| O1B | 41(4) | 55(4) | 71(4) | -12(3) | -23(3) | -6(3) |
| O2B | 36(4) | 89(5) | 78(5) | -31(4) | -28(3) | 11(3) |
| N1B | 23(3) | 42(4) | 51(4) | -12(3) | -13(3) | -6(3) |
| N2B | 33(4) | 54(5) | 35(4) | -14(3) | -10(3) | -5(3) |
| N3B | 40(4) | 58(5) | 48(4) | -12(4) | -23(4) | 2(4) |
| N4B | 35(4) | 47(4) | 59(5) | -17(4) | -18(4) | 7(3) |
| C1B | 38(5) | 55(6) | 58(6) | -27(5) | -22(4) | 9(5) |
| C2B | 37(5) | 53(5) | 27(4) | -15(4) | -9(4) | 1(4) |
| C3B | 46(5) | 55(6) | 40(5) | -19(4) | -14(4) | 6(4) |
| C4B | 49(5) | 54(6) | 36(5) | -16(4) | -14(4) | -12(4) |
| C5B | 29(5) | 83(7) | 35(5) | -25(5) | -9(4) | -6(5) |
| C6B | 32(5) | 64(6) | 37(5) | -21(4) | -10(4) | -8(4) |
| C7B | 38(5) | 67(6) | 50(5) | -23(5) | -19(4) | 3(4) |
| C8B | 34(5) | 43(5) | 48(5) | -15(4) | -19(4) | 2(4) |
| C9B | 39(5) | 51(5) | 42(5) | -22(4) | -12(4) | 1(4) |
| C10B | 49(6) | 59(6) | 42(5) | -20(4) | -20(4) | 10(4) |
| C11B | 42(5) | 50(5) | 46(5) | -17(4) | -23(4) | 4(4) |
| C12B | 28(4) | 42(5) | 47(5) | -17(4) | -14(4) | 2(3) |

| Атом | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| C13B | 44(5) | 62(6) | 52(6) | -25(5) | -8(4) | 7(5) |
| C14B | 40(5) | 62(6) | 61(6) | -26(5) | -18(5) | 0(4) |
| C15B | 52(6) | 72(7) | 89(8) | -52(6) | -22(6) | 7(5) |
| C16B | 66(7) | 99(9) | 50(6) | -23(6) | -21(5) | -10(6) |
| C11A | 84(2) | 60,8(16) | 85(2) | -4,6(15) | -34,1(16) | -3,2(14) |
| F1A | 89(5) | 73(4) | 76(4) | -21(3) | -45(4) | 31(3) |
| O1A | 45(4) | 60(4) | 64(4) | -17(4) | -23(3) | 1(3) |
| O2A | 42(4) | 87(5) | 76(5) | -38(4) | -33(3) | 8(3) |
| N1A | 26(3) | 53(4) | 37(4) | -16(3) | -12(3) | 1(3) |
| N2A | 41(4) | 59(5) | 37(4) | -13(4) | -9(3) | 0(4) |
| N3A | 31(4) | 58(4) | 51(4) | -27(4) | -12(3) | -4(3) |
| N4A | 36(4) | 59(5) | 40(4) | -16(4) | -12(3) | 1(3) |
| C1A | 44(5) | 57(6) | 41(5) | -21(4) | -16(4) | 2(5) |
| C2A | 30(4) | 65(6) | 33(4) | -26(4) | -13(4) | 12(4) |
| C3A | 61(6) | 65(6) | 48(6) | -20(5) | -28(5) | 6(5) |
| C4A | 57(6) | 55(6) | 60(6) | -29(5) | -19(5) | 18(5) |
| C5A | 54(6) | 79(7) | 48(5) | -36(5) | -27(5) | 18(5) |
| C6A | 34(5) | 59(6) | 45(5) | -26(4) | -15(4) | 13(4) |
| C7A | 35(5) | 72(6) | 47(5) | -34(5) | -13(4) | 5(5) |
| C8A | 32(4) | 46(5) | 30(4) | -10(4) | -12(4) | 6(4) |
| C9A | 33(5) | 61(6) | 48(5) | -18(4) | -16(4) | 5(4) |
| C10A | 38(5) | 59(6) | 46(5) | -17(4) | -18(4) | -5(4) |
| C11A | 30(5) | 59(6) | 38(5) | -14(4) | -8(4) | -1(4) |
| C12A | 31(4) | 47(5) | 34(4) | -9(4) | -10(4) | 3(4) |
| C13A | 39(5) | 91(7) | 41(5) | -34(5) | -10(4) | 12(5) |
| C14A | 36(5) | 73(6) | 46(5) | -31(5) | -12(4) | 5(4) |
| C15A | 64(7) | 81(8) | 78(8) | -44(6) | -22(6) | 6(6) |
| C16A | 58(6) | 96(8) | 39(5) | -21(5) | -25(5) | 16(6) |
| O3S | 113(8) | 120(8) | 98(7) | -25(6) | -37(6) | 19(7) |

Таблица 6-3. Значения длины связей, выраженные в Å, для композиции 4А

| Атом | Атом | Длина/Å |
|------|------|-----------|
| O1C | C1C | 1,439(10) |
| O1C | C5C | 1,341(10) |

| Атом | Атом | Длина/Å |
|------|------|-----------|
| O2C | C5C | 1,194(10) |
| O3C | C2C | 1,427(10) |

| Атом | Атом | Длина/Å |
|------|------|-----------|
| O3C | C12C | 1,341(10) |
| O4C | C12C | 1,215(11) |
| O5C | C3C | 1,313(10) |
| O6C | C3C | 1,193(10) |
| O7C | C4C | 1,194(10) |
| O8C | C4C | 1,306(10) |
| C1C | C2C | 1,525(11) |
| C1C | C3C | 1,528(12) |
| C2C | C4C | 1,532(12) |
| C5C | C6C | 1,478(13) |
| C6C | C7C | 1,386(16) |
| C6C | C11C | 1,358(16) |
| C7C | C8C | 1,358(17) |
| C8C | C9C | 1,35(2) |
| C9C | C10C | 1,373(19) |
| C10C | C11C | 1,411(17) |
| C12C | C13C | 1,454(14) |
| C13C | C14C | 1,384(13) |
| C13C | C18C | 1,366(16) |
| C14C | C15C | 1,375(15) |
| C15C | C16C | 1,375(18) |
| C16C | C17C | 1,368(19) |
| C17C | C18C | 1,375(18) |
| C11B | C3B | 1,732(10) |
| F1B | C4B | 1,339(10) |
| O1B | C1B | 1,212(11) |
| O2B | C7B | 1,221(11) |
| N1B | C1B | 1,398(12) |
| N1B | C2B | 1,381(10) |
| N1B | C8B | 1,458(10) |
| N2B | C2B | 1,344(11) |
| N2B | C3B | 1,305(11) |
| N3B | C1B | 1,367(11) |

| Атом | Атом | Длина/Å |
|------|------|-----------|
| N3B | C7B | 1,385(12) |
| N4B | C11B | 1,346(11) |
| N4B | C12B | 1,346(10) |
| C2B | C6B | 1,391(12) |
| C3B | C4B | 1,378(13) |
| C4B | C5B | 1,357(13) |
| C5B | C6B | 1,389(12) |
| C6B | C7B | 1,456(14) |
| C8B | C9B | 1,400(12) |
| C8B | C12B | 1,369(12) |
| C9B | C10B | 1,372(12) |
| C9B | C13B | 1,526(13) |
| C10B | C11B | 1,359(13) |
| C12B | C14B | 1,492(13) |
| C14B | C15B | 1,526(14) |
| C14B | C16B | 1,562(15) |
| C11A | C3A | 1,714(11) |
| F1A | C4A | 1,336(11) |
| O1A | C1A | 1,216(11) |
| O2A | C7A | 1,223(11) |
| N1A | C1A | 1,386(11) |
| N1A | C2A | 1,405(11) |
| N1A | C8A | 1,446(10) |
| N2A | C2A | 1,331(11) |
| N2A | C3A | 1,321(12) |
| N3A | C1A | 1,373(12) |
| N3A | C7A | 1,368(12) |
| N4A | C11A | 1,335(11) |
| N4A | C12A | 1,335(11) |
| C2A | C6A | 1,394(12) |
| C3A | C4A | 1,402(14) |
| C4A | C5A | 1,324(14) |
| C5A | C6A | 1,419(13) |

| Атом | Атом | Длина/Å |
|------|------|-----------|
| C6A | C7A | 1,453(13) |
| C8A | C9A | 1,393(12) |
| C8A | C12A | 1,398(12) |
| C9A | C10A | 1,405(12) |
| C9A | C13A | 1,485(13) |
| C10A | C11A | 1,339(13) |
| C12A | C14A | 1,497(12) |
| C14A | C15A | 1,527(16) |
| C14A | C16A | 1,541(14) |
| O3S | C12S | 1,51(3) |
| O3S | C15S | 1,44(2) |
| C11S | C12S | 1,64(5) |
| C11T | C12S | 1,51(3) |
| C12S | C13S | 1,49(5) |
| C12S | C13T | 1,39(5) |
| C13S | C14S | 1,70(5) |
| C13T | C14S | 1,55(5) |
| C14S | C15S | 1,39(3) |
| O2S | C7S | 1,43(2) |
| O2S | C10S | 1,52(3) |
| C6S | C7S | 1,38(3) |
| C7S | C8S | 1,54(4) |
| C8S | C9S | 1,57(4) |
| C9S | C10S | 1,34(3) |
| O1S | C2S | 1,429(18) |
| O1S | C5S | 1,41(2) |
| C1S | C2S | 1,45(3) |
| C2S | C3S | 1,46(3) |
| C3S | C4S | 1,53(3) |
| C4S | C5S | 1,59(4) |

Таблица 6-4. Значения углов связей для композиции 4А

| Атом | Атом | Атом | Угол ^o |
|------|------|------|-------------------|
| C5C | O1C | C1C | 116,5(6) |
| C12C | O3C | C2C | 117,1(7) |
| O1C | C1C | C2C | 105,3(6) |
| O1C | C1C | C3C | 108,6(7) |
| C3C | C1C | C2C | 111,5(7) |
| O3C | C2C | C1C | 106,6(6) |
| O3C | C2C | C4C | 108,9(6) |
| C1C | C2C | C4C | 110,9(7) |
| O5C | C3C | C1C | 109,9(7) |
| O6C | C3C | O5C | 126,1(8) |
| O6C | C3C | C1C | 124,0(8) |
| O7C | C4C | O8C | 127,3(8) |
| O7C | C4C | C2C | 122,3(8) |
| O8C | C4C | C2C | 110,4(7) |
| O1C | C5C | C6C | 110,8(8) |
| O2C | C5C | O1C | 124,1(8) |
| O2C | C5C | C6C | 125,1(8) |
| C7C | C6C | C5C | 119,6(9) |
| C11C | C6C | C5C | 121,9(9) |
| C11C | C6C | C7C | 118,1(10) |
| C8C | C7C | C6C | 122,4(12) |
| C9C | C8C | C7C | 119,1(13) |
| C10C | C9C | C8C | 120,6(12) |
| C9C | C10C | C11C | 119,5(13) |
| C6C | C11C | C10C | 119,7(12) |
| O3C | C12C | C13C | 112,4(8) |
| O4C | C12C | O3C | 122,7(8) |
| O4C | C12C | C13C | 124,9(8) |
| C14C | C13C | C12C | 120,6(9) |
| C18C | C13C | C12C | 120,4(9) |
| C18C | C13C | C14C | 118,8(10) |
| C15C | C14C | C13C | 120,1(10) |

| Атом | Атом | Атом | Угол^o |
|-------------|-------------|-------------|-------------------------|
| C16C | C15C | C14C | 120,5(10) |
| C15C | C16C | C17C | 118,7(12) |
| C16C | C17C | C18C | 120,4(14) |
| C13C | C18C | C17C | 120,5(12) |
| C1B | N1B | C8B | 115,5(7) |
| C2B | N1B | C1B | 121,7(7) |
| C2B | N1B | C8B | 122,6(7) |
| C3B | N2B | C2B | 116,6(7) |
| C1B | N3B | C7B | 126,9(8) |
| C12B | N4B | C11B | 118,8(8) |
| O1B | C1B | N1B | 121,2(8) |
| O1B | C1B | N3B | 122,4(9) |
| N3B | C1B | N1B | 116,3(8) |
| N1B | C2B | C6B | 119,7(8) |
| N2B | C2B | N1B | 117,3(7) |
| N2B | C2B | C6B | 123,1(8) |
| N2B | C3B | C11B | 116,9(7) |
| N2B | C3B | C4B | 125,0(8) |
| C4B | C3B | C11B | 118,0(7) |
| F1B | C4B | C3B | 121,5(8) |
| F1B | C4B | C5B | 120,2(8) |
| C5B | C4B | C3B | 118,3(8) |
| C4B | C5B | C6B | 119,2(8) |
| C2B | C6B | C7B | 120,9(8) |
| C5B | C6B | C2B | 117,7(8) |
| C5B | C6B | C7B | 121,2(8) |
| O2B | C7B | N3B | 121,3(9) |
| O2B | C7B | C6B | 124,9(9) |
| N3B | C7B | C6B | 113,8(7) |
| C9B | C8B | N1B | 118,0(7) |
| C12B | C8B | N1B | 120,2(7) |
| C12B | C8B | C9B | 121,7(7) |
| C8B | C9B | C13B | 121,4(8) |

| Атом | Атом | Атом | Угол ^o |
|------|------|------|-------------------|
| C10B | C9B | C8B | 116,6(8) |
| C10B | C9B | C13B | 122,0(8) |
| C11B | C10B | C9B | 119,9(8) |
| N4B | C11B | C10B | 123,0(8) |
| N4B | C12B | C8B | 119,9(8) |
| N4B | C12B | C14B | 116,2(7) |
| C8B | C12B | C14B | 123,8(7) |
| C12B | C14B | C15B | 113,0(8) |
| C12B | C14B | C16B | 110,5(8) |
| C15B | C14B | C16B | 111,7(9) |
| C1A | N1A | C2A | 121,5(7) |
| C1A | N1A | C8A | 118,9(7) |
| C2A | N1A | C8A | 119,5(7) |
| C3A | N2A | C2A | 116,6(8) |
| C7A | N3A | C1A | 126,9(8) |
| C12A | N4A | C11A | 120,6(7) |
| O1A | C1A | N1A | 120,7(8) |
| O1A | C1A | N3A | 122,4(8) |
| N3A | C1A | N1A | 116,9(8) |
| N2A | C2A | N1A | 116,6(7) |
| N2A | C2A | C6A | 124,3(8) |
| C6A | C2A | N1A | 119,1(8) |
| N2A | C3A | C11A | 116,6(7) |
| N2A | C3A | C4A | 123,7(9) |
| C4A | C3A | C11A | 119,7(8) |
| F1A | C4A | C3A | 119,7(9) |
| C5A | C4A | F1A | 121,1(9) |
| C5A | C4A | C3A | 119,2(9) |
| C4A | C5A | C6A | 119,7(9) |
| C2A | C6A | C5A | 116,4(9) |
| C2A | C6A | C7A | 121,0(8) |
| C5A | C6A | C7A | 122,6(8) |
| O2A | C7A | N3A | 120,9(9) |

| Атом | Атом | Атом | Угол [°] |
|------|------|------|-------------------|
| O2A | C7A | C6A | 124,4(9) |
| N3A | C7A | C6A | 114,7(8) |
| C9A | C8A | N1A | 118,0(7) |
| C9A | C8A | C12A | 122,2(7) |
| C12A | C8A | N1A | 119,7(7) |
| C8A | C9A | C10A | 115,9(8) |
| C8A | C9A | C13A | 123,3(8) |
| C10A | C9A | C13A | 120,7(8) |
| C11A | C10A | C9A | 119,5(8) |
| C10A | C11A | N4A | 123,5(8) |
| N4A | C12A | C8A | 118,2(8) |
| N4A | C12A | C14A | 118,8(7) |
| C8A | C12A | C14A | 123,0(7) |
| C12A | C14A | C15A | 110,2(8) |
| C12A | C14A | C16A | 109,8(8) |
| C15A | C14A | C16A | 111,6(9) |
| C15S | O3S | C12S | 101,0(16) |
| O3S | C12S | C11S | 98(2) |
| C11T | C12S | O3S | 114(3) |
| C13S | C12S | O3S | 101(3) |
| C13S | C12S | C11T | 119(4) |
| C13T | C12S | O3S | 108(3) |
| C13T | C12S | C11S | 124(4) |
| C12S | C13S | C14S | 94(3) |
| C12S | C13T | C14S | 106(3) |
| C15S | C14S | C13S | 105(2) |
| C15S | C14S | C13T | 98(2) |
| C14S | C15S | O3S | 109,6(18) |
| C7S | O2S | C10S | 109,8(17) |
| O2S | C7S | C8S | 98(2) |
| C6S | C7S | O2S | 110(2) |
| C6S | C7S | C8S | 105(2) |
| C7S | C8S | C9S | 108(3) |

| Атом | Атом | Атом | Угол ^o |
|------|------|------|-------------------|
| C10S | C9S | C8S | 104(3) |
| C9S | C10S | O2S | 110(2) |
| C5S | O1S | C2S | 99,3(14) |
| O1S | C2S | C1S | 115,3(16) |
| O1S | C2S | C3S | 109,3(14) |
| C1S | C2S | C3S | 113,3(18) |
| C2S | C3S | C4S | 102,4(19) |
| C3S | C4S | C5S | 100(2) |
| O1S | C5S | C4S | 110(2) |

Таблица 6-5. Дробные координаты атомов водорода ($\times 10^4$) и параметры эквивалентного изотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для **композиции 4А**. U_{eq} определено как 1/3 следа ортогонализированного U_{ij}

| Атом | x | y | z | U_{eq} |
|------|-------|-------|-------|----------|
| H5C | 2738 | 5676 | 7079 | 75 |
| H8C | 7257 | 4612 | 3523 | 74 |
| H1C | 5642 | 5286 | 5648 | 49 |
| H2C | 4246 | 5000 | 4813 | 47 |
| H7C | 8030 | 3133 | 7918 | 117 |
| H8CA | 8829 | 1329 | 8674 | 113 |
| H9C | 8046 | -520 | 8781 | 129 |
| H10C | 6325 | -589 | 8302 | 117 |
| H11C | 5582 | 1286 | 7440 | 113 |
| H14C | 824 | 2153 | 5456 | 67 |
| H15C | -125 | 131 | 6310 | 90 |
| H16C | 854 | -1479 | 7197 | 118 |
| H17C | 2922 | -1070 | 6936 | 117 |
| H18C | 3724 | 966 | 6375 | 104 |
| H3B | 6442 | 7830 | 7268 | 59 |
| H5B | 4284 | 3988 | 9467 | 59 |
| H10B | 10491 | 6619 | 10136 | 58 |
| H11B | 12147 | 6175 | 8883 | 53 |
| H13A | 7637 | 7233 | 9947 | 82 |
| H13B | 8351 | 6990 | 10789 | 82 |

| Атом | x | y | z | U_{eq} |
|------|-------|-------|-------|----------|
| H13C | 7521 | 5873 | 10864 | 82 |
| H14B | 9141 | 5177 | 7246 | 64 |
| H15A | 11415 | 4105 | 7168 | 98 |
| H15B | 10492 | 3806 | 6645 | 98 |
| H15D | 10055 | 3410 | 7957 | 98 |
| H16A | 10303 | 7074 | 5885 | 109 |
| H16B | 10596 | 6013 | 5392 | 109 |
| H16D | 11573 | 6448 | 5797 | 109 |
| H3A | 14191 | 5912 | 1268 | 55 |
| H5A | 14875 | 1914 | 3171 | 65 |
| H10A | 9147 | 3010 | 831 | 57 |
| H11A | 7601 | 3622 | 2016 | 54 |
| H13D | 12178 | 3715 | 8 | 83 |
| H13E | 11236 | 2674 | 104 | 83 |
| H13F | 11970 | 2347 | 938 | 83 |
| H14A | 10773 | 4660 | 3501 | 60 |
| H15E | 9817 | 6386 | 3737 | 106 |
| H15F | 8738 | 6107 | 3360 | 106 |
| H15G | 10127 | 6543 | 2480 | 106 |
| H16E | 8174 | 3966 | 4816 | 96 |
| H16F | 9227 | 4126 | 5267 | 96 |
| H16G | 9198 | 3006 | 4874 | 96 |
| H11D | 403 | 121 | 11721 | 212 |
| H11E | -600 | -1054 | 12212 | 212 |
| H11F | -968 | 318 | 11703 | 212 |
| H11G | -1060 | -259 | 11882 | 290 |
| H11H | -1114 | -1599 | 11825 | 290 |
| H11I | -1750 | -509 | 11154 | 290 |
| H12S | 128 | -753 | 9931 | 215 |
| H12A | -557 | -686 | 10345 | 215 |
| H13G | 1497 | -1393 | 10872 | 182 |
| H13H | 1451 | -115 | 11089 | 182 |
| H13I | 1087 | -1267 | 9548 | 182 |

| Атом | x | y | z | U_{eq} |
|------|------|-------|-------|----------|
| H13J | 1458 | -1412 | 10592 | 182 |
| H14D | 3019 | 696 | 9168 | 186 |
| H14E | 2460 | -284 | 8839 | 186 |
| H14F | 2628 | 537 | 9673 | 186 |
| H14G | 2896 | 104 | 8645 | 186 |
| H15H | 1338 | 997 | 8243 | 167 |
| H15I | 1947 | 1996 | 8512 | 167 |
| H6SA | 6575 | -2283 | 5108 | 218 |
| H6SB | 5393 | -1922 | 4756 | 218 |
| H6SC | 5233 | -2417 | 6034 | 218 |
| H7S | 5282 | -222 | 5136 | 186 |
| H8SA | 7003 | 307 | 3490 | 290 |
| H8SB | 7680 | -861 | 4007 | 290 |
| H9SA | 8880 | 527 | 4152 | 184 |
| H9SB | 7923 | 1561 | 4003 | 184 |
| H10D | 7155 | 1055 | 5667 | 243 |
| H10E | 8144 | 66 | 5812 | 243 |
| H1SA | 6626 | 7716 | 2249 | 264 |
| H1SB | 5541 | 8496 | 2685 | 264 |
| H1SC | 6226 | 8839 | 1383 | 264 |
| H2S | 5277 | 6457 | 2441 | 126 |
| H3SA | 3789 | 7506 | 3528 | 175 |
| H3SB | 3293 | 6455 | 3231 | 175 |
| H4SA | 3168 | 9048 | 2302 | 249 |
| H4SB | 2364 | 7965 | 2275 | 249 |
| H5SA | 3745 | 8410 | 500 | 195 |
| H5SB | 4689 | 9246 | 647 | 195 |

Таблица 6-4. Информация относительно водородных связей для композиции 4А

| D | H | A | d(D-H)/Å | d(H-A)/Å | d(D-A)/Å | D-H-A/град. |
|------|------|------------------|----------|----------|-----------|-------------|
| O5C | H5C | N4B ¹ | 0,84 | 1,82 | 2,656(9) | 170,9 |
| O8C | H8C | N4A | 0,84 | 1,79 | 2,624(9) | 171,6 |
| N3B | H3B | O2S ² | 0,88 | 1,94 | 2,805(12) | 168,1 |
| C14B | H14B | N1B | 1,00 | 2,44 | 2,937(12) | 110,1 |

| | | | | | | |
|-----|-----|------------------|------|------|-----------|-------|
| N3A | H3A | O1S ³ | 0,88 | 1,95 | 2,798(12) | 160,7 |
|-----|-----|------------------|------|------|-----------|-------|

¹-1+x,+y,+z; ²+x,1+y,+z; ³1+x,+y,+z

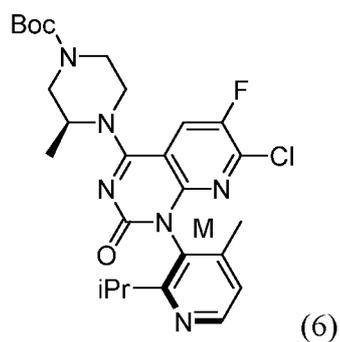
Таблица 6-5. Показатели заполнения местоположений атомов для всех атомов, которые не характеризуются полным заполнением в **композиции 4А**

| Атом | Заполнение |
|------|------------|
| C11S | 0,5 |
| H11D | 0,5 |
| H11E | 0,5 |
| H11F | 0,5 |
| C11T | 0,5 |
| H11G | 0,5 |
| H11H | 0,5 |
| H11I | 0,5 |
| H12S | 0,5 |
| H12A | 0,5 |
| C13S | 0,5 |
| H13G | 0,5 |
| H13H | 0,5 |
| C13T | 0,5 |
| H13I | 0,5 |
| H13J | 0,5 |
| H14D | 0,5 |
| H14E | 0,5 |
| H14F | 0,5 |
| H14G | 0,5 |

Вышеизложенное является лишь иллюстративным в отношении настоящего изобретения и не предназначено для ограничения настоящего изобретения раскрытыми вариантами применения. Предполагается, что вариации и изменения, которые являются стандартными для специалиста в данной области, находятся в пределах объема и сущности настоящего изобретения, которые определены в прилагаемой формуле изобретения. Все упомянутые ссылки, патенты, заявки и публикации, таким образом, включены посредством ссылки во всей своей полноте в рамках описанного в данном документе.

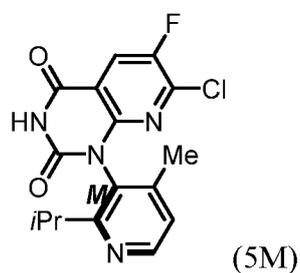
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы 6

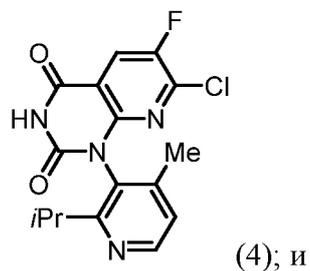


включающий:

получение соединения формулы 5M

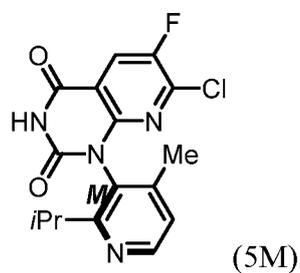


из соединения формулы 4



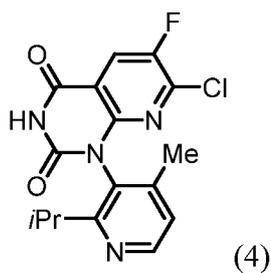
взаимодействие соединения формулы 5M с фосфорилхлоридом и затем с (s)-1-вос-3-метилпиперазином.

2. Способ по п.1, где соединение формулы 5M

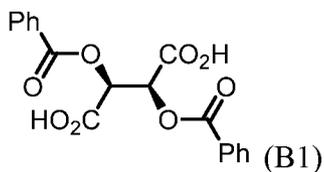


получают

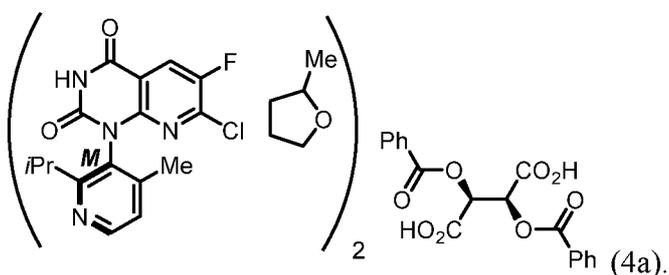
а) взаимодействием соединения формулы 4



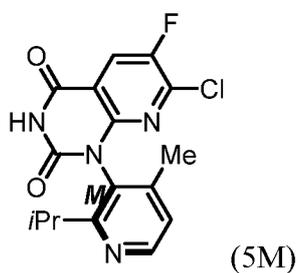
с соединением формулы В1



в присутствии 2-метилтетрагидрофурана с получением композиции формулы 4а

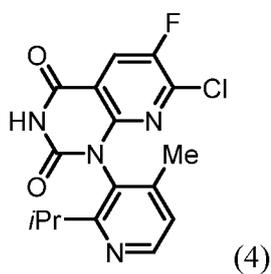


3. Способ по п.1, где соединение формулы 5M

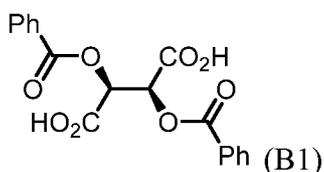


получают

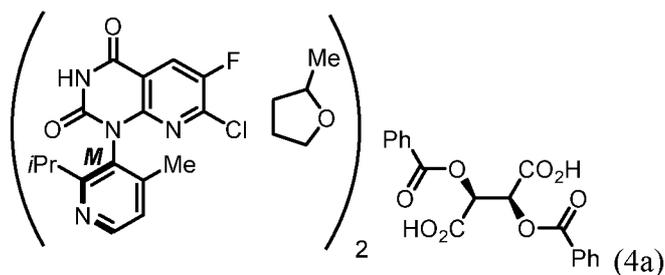
а) взаимодействием соединения формулы 4



с соединением формулы В1



в присутствии 2-метилтетрагидрофурана с получением композиции формулы 4а



в виде кристаллов,

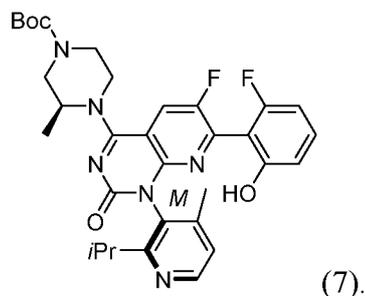
b) выделением композиции формулы 4а, и

с) обработкой выделенной композиции формулы 4а основанием с получением соединения формулы 5M.

4. Способ по п.3, где основание представляет собой Na_2HPO_4 .

5. Способ по п.3, где основание представляет собой NaHCO_3 .

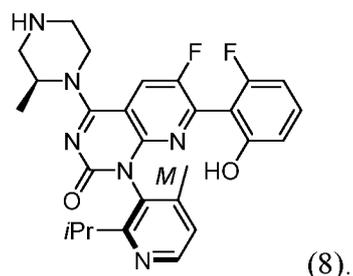
6. Способ по любому из пп.1-5, где соединение формулы 6 используют для получения соединения формулы 7



(7).

7. Способ по п.6, где соединение формулы 7 получают взаимодействием соединения формулы 6 с трифтор(2-фтор-6-гидроксибензил)бората в присутствии [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).

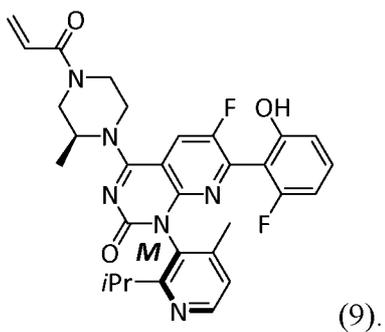
8. Способ по любому из пп.1-7, где соединение формулы 6 используют для получения соединения формулы 8:



(8).

9. Способ по п.8, где соединение формулы 7 получают взаимодействием соединения формулы 7 с трифторуксусной кислотой.

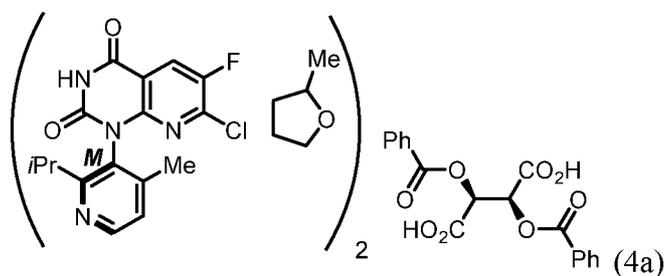
10. Способ по любому из пп.1-8, где соединение формулы 6 используют для получения соединения формулы 9



11. Способ по п.10, где соединение формулы 9 получают взаимодействием соединения формулы 8 с акрилоил хлоридом.

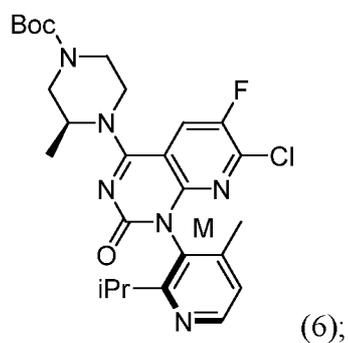
12. Способ по п.10 или 11, где способ дополнительно включает смешивание соединения формулы 9 с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением фармацевтической композиции.

13. Применение соединения формулы 4а

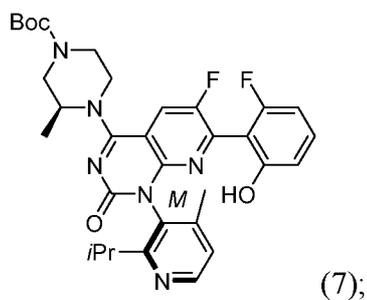


для получения соединения:

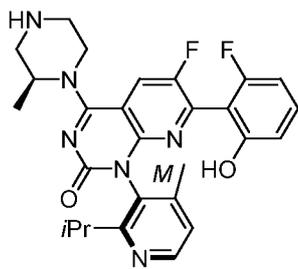
формулы 6



формулы 7

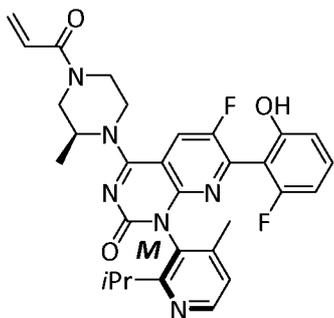


формулы 8



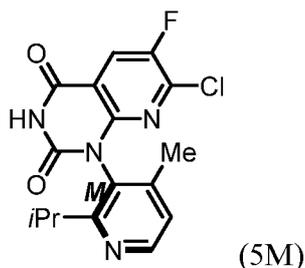
(8); или

формулы 9



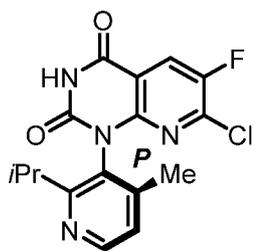
(9).

14. Применение соединения формулы 5M



(5M)

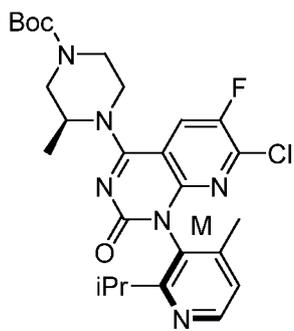
которое было отделено от соединения формулы 5P



(5P)

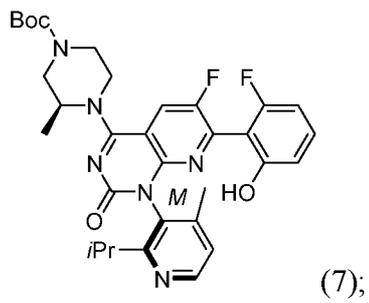
для получения соединения:

формулы 6

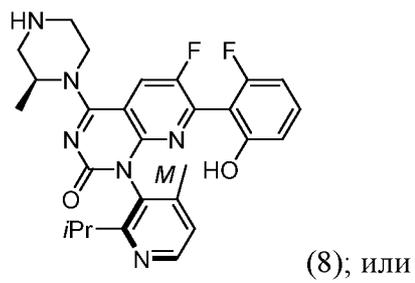


(6);

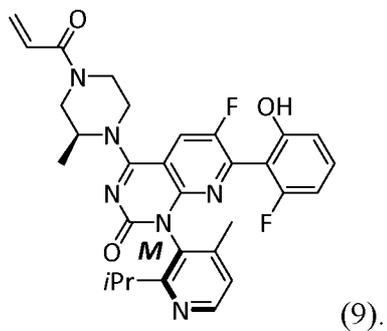
формулы 7



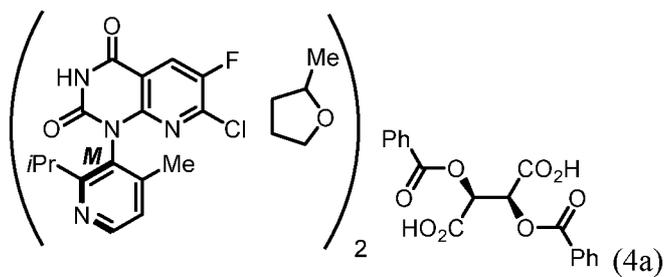
формулы 8



формулы 9

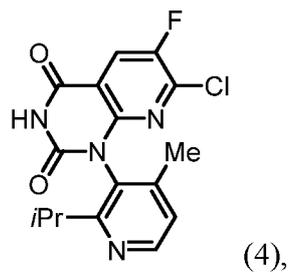


15. Соединение формулы 4а



имеющее порошковую рентгенограмму как показано на фиг. 2-5.

16. Способ получения соединения формулы 4



включающий смешивание 2,6-дихлор-5-фтор-N-{[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил}пиридин-3-карбоксамида с трет-бутоксидом натрия с получением соединения формулы 4.

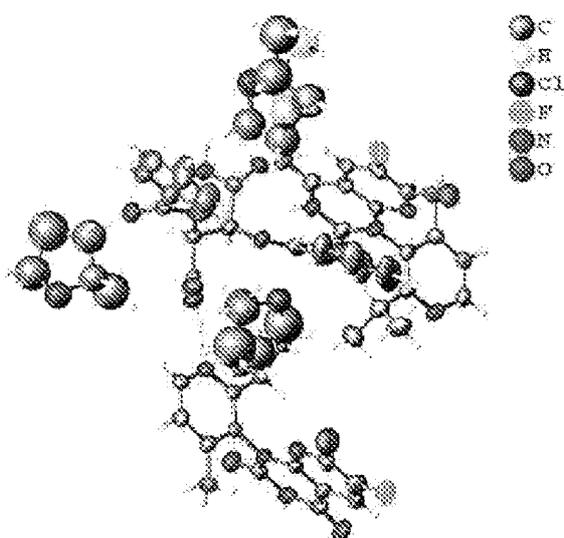
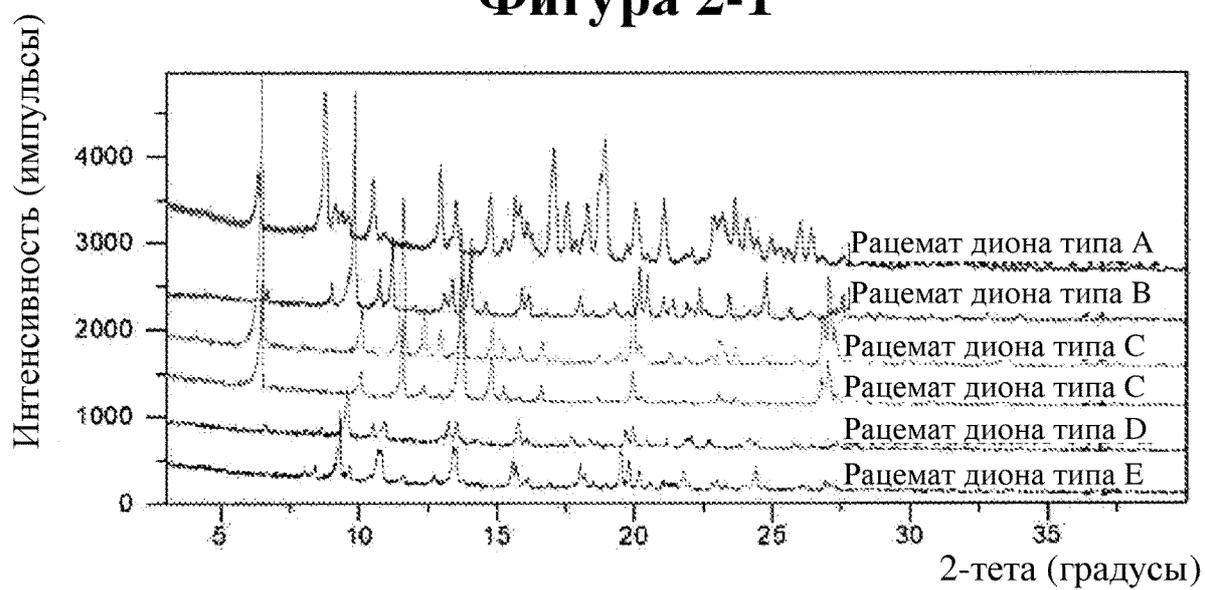
17. Способ по п.16, один мольный эквивалент 2,6-дихлор-5-фтор-N-{[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил}пиридин-3-карбоксамида смешивают с 2,0 мольными эквивалентами трет-бутоксидом натрия.

18. Способ по п.16, где 2,6-дихлор-5-фтор-N-{[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил}пиридин-3-карбоксамид смешивают с трет-бутоксидом натрия в растворителе, где растворитель содержит 2-метилтетрагидрофуран.

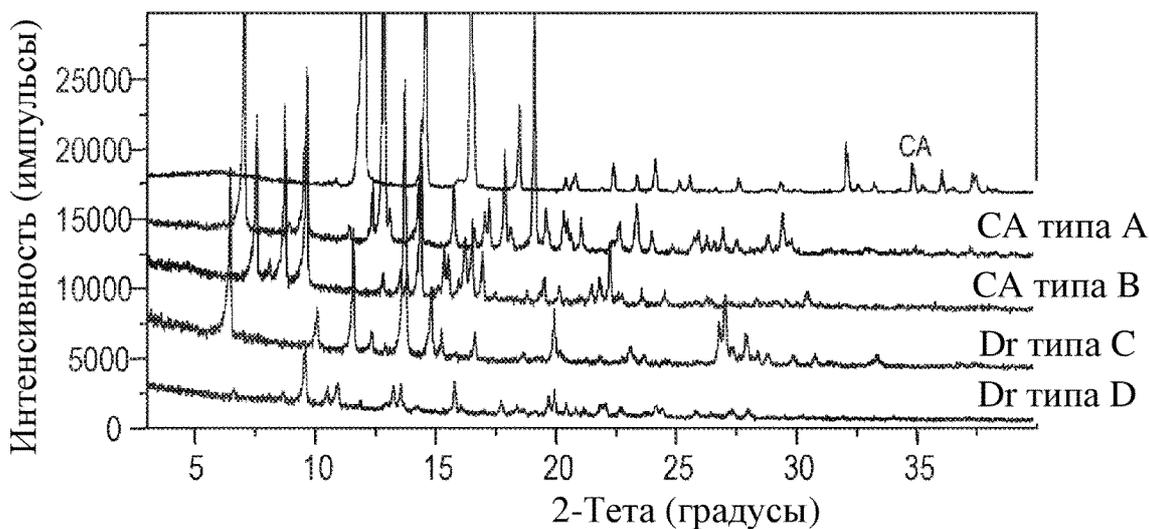
19. Способ по п.18, где температуру растворителя во время смешивания поддерживают при 5-10 °С, а затем нагревают до 23 °С и перемешивают в течение 3 часов.

По доверенности

1/51

Фигура 1**Фигура 2-1**

Фигура 2-2



CA = (1S)-(-)-камфановая кислота

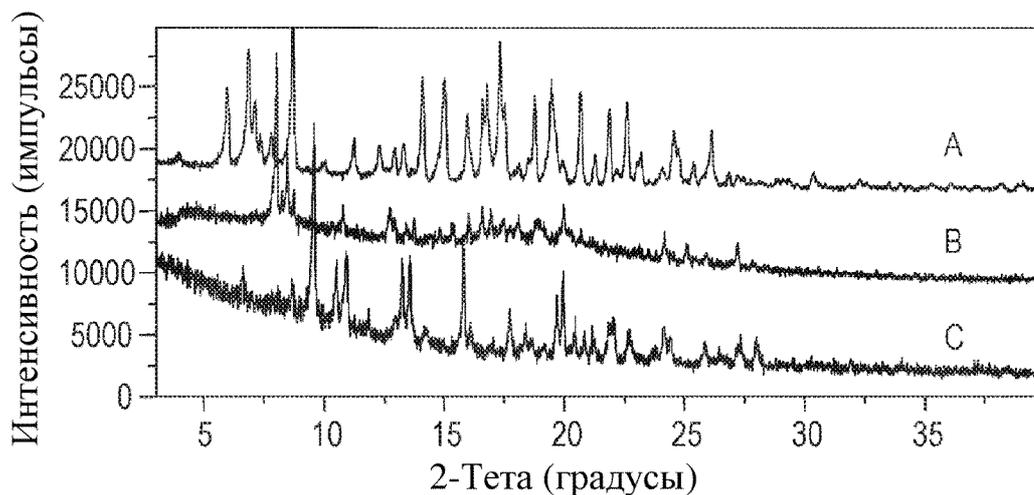
CA типа A = сокристалл (1S)-(-)-камфановой кислоты типа A

CA типа B = сокристалл (1S)-(-)-камфановой кислоты типа B

Dг типа C = рацемат диона типа C

Dг типа D = рацемат диона типа D

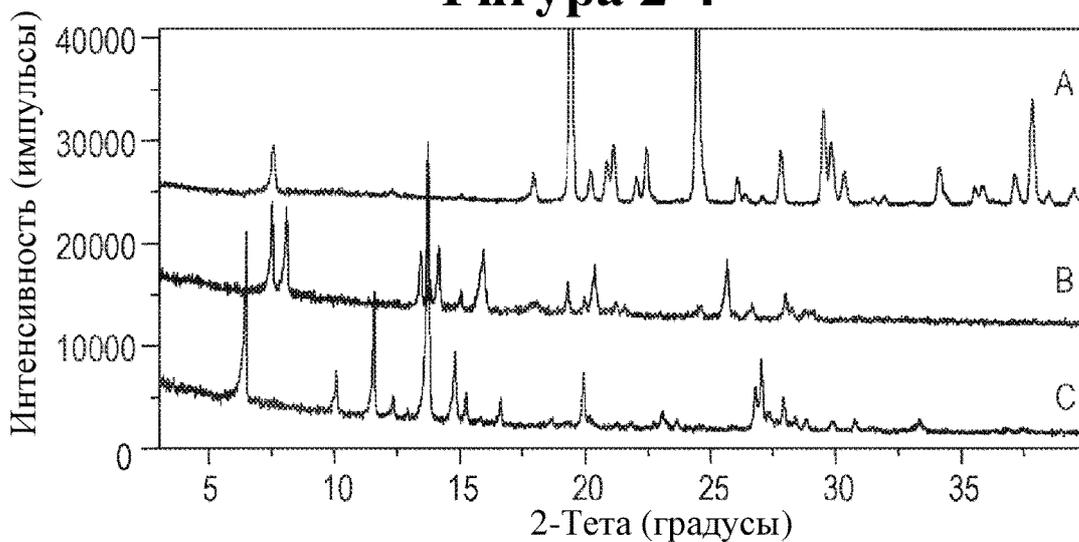
Фигура 2-3



A = (+)-2,3-дibenзоил-D-винная кислота

B = сокристалл (+)-2,3-дibenзоил-D-винной кислоты

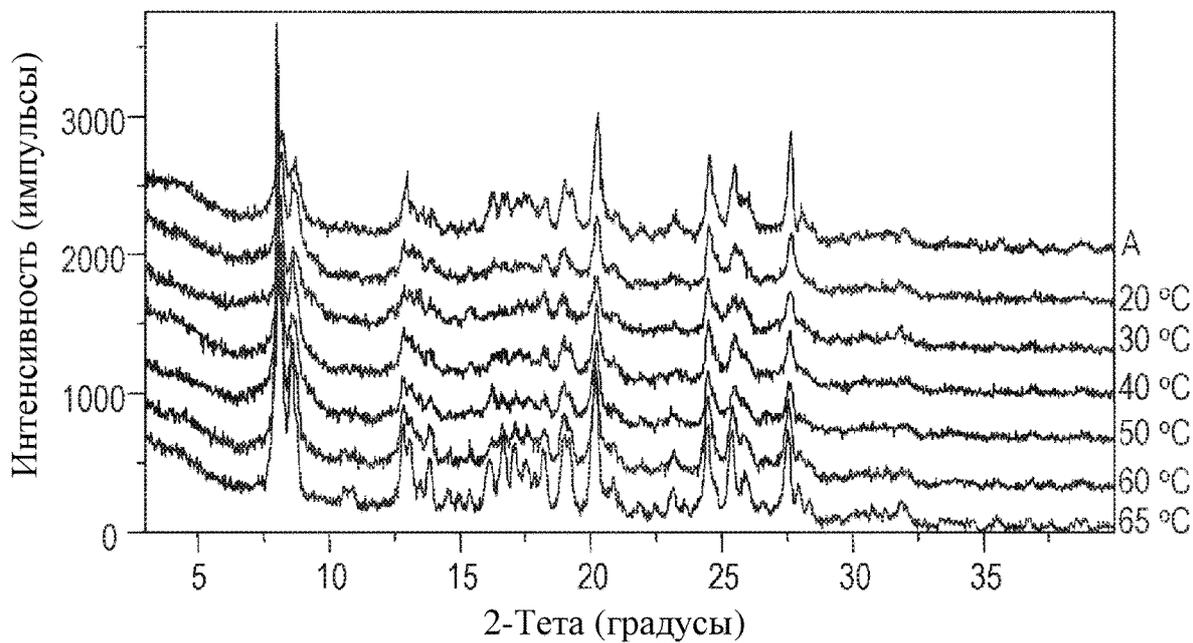
C = рацемат диона типа D

Фигура 2-4

A = D-(+)-яблочная кислота

B = сокристалл D-(+)-яблочной кислоты

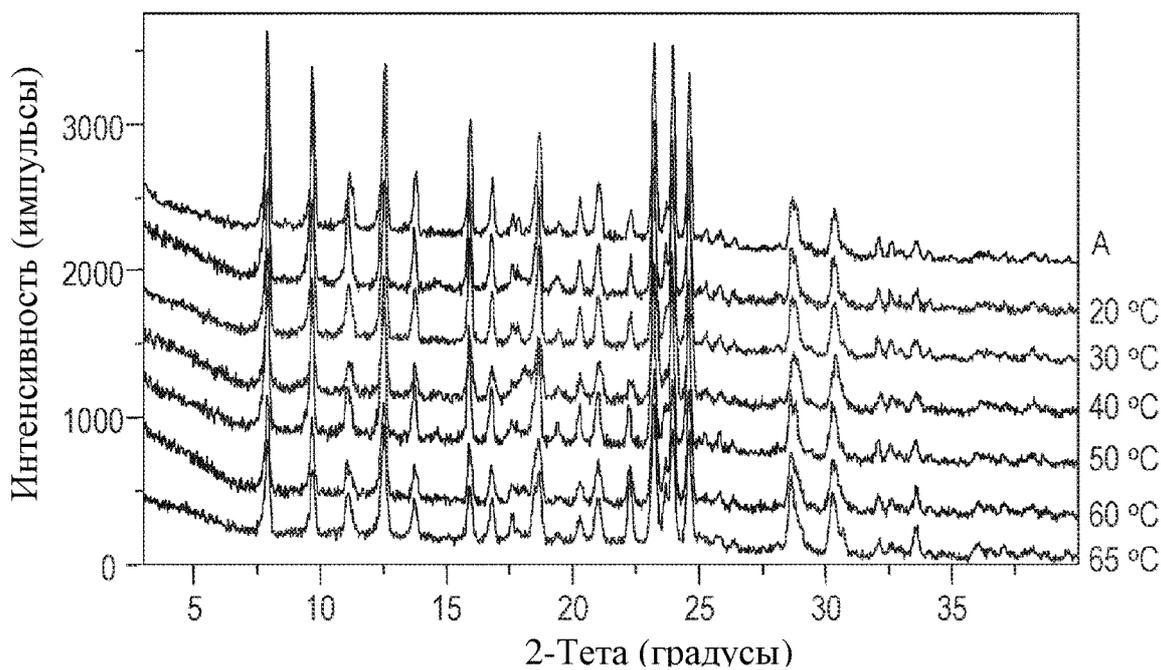
C = FB типа C

Фигура 2-5

A = M-сокристалл типа А в качестве эталона

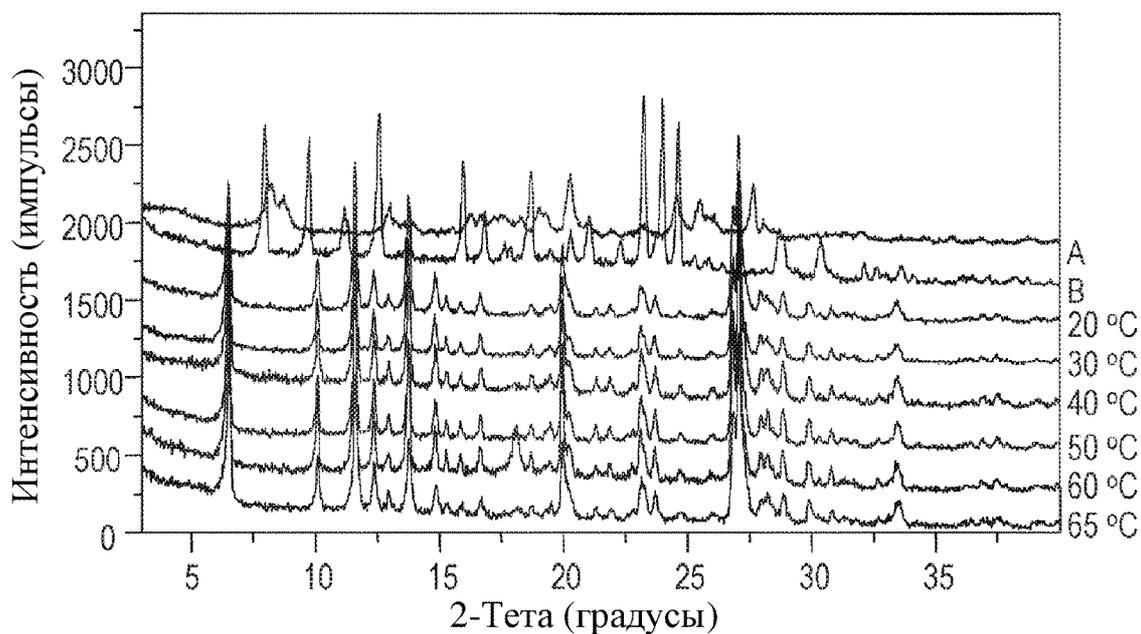
4/51

Фигура 2-6



A = P-сокристалл типа А в качестве эталона

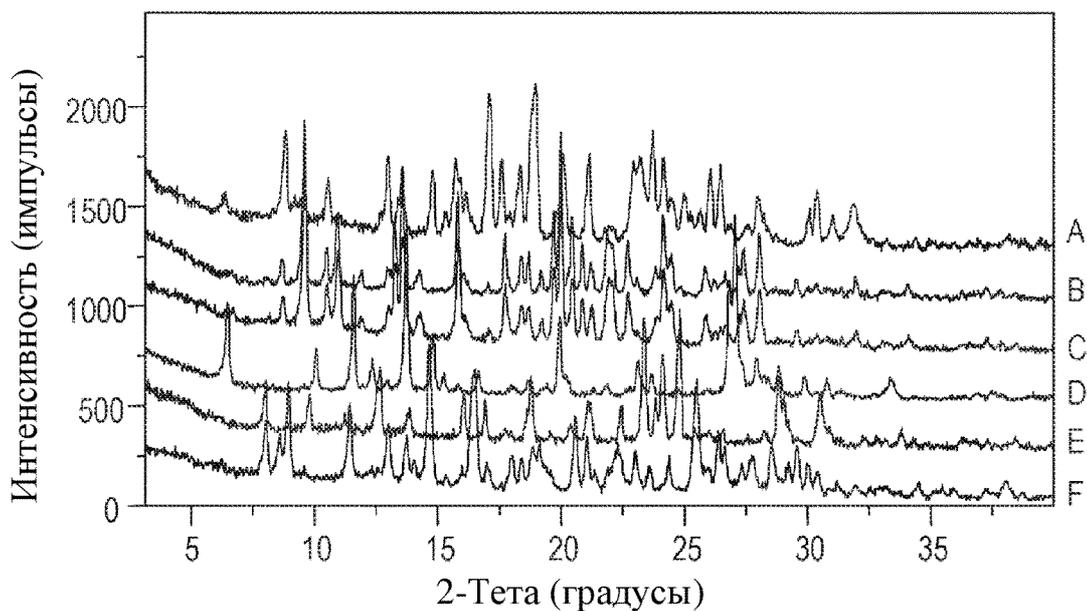
Фигура 2-7



A = M-сокристалл типа А в качестве эталона

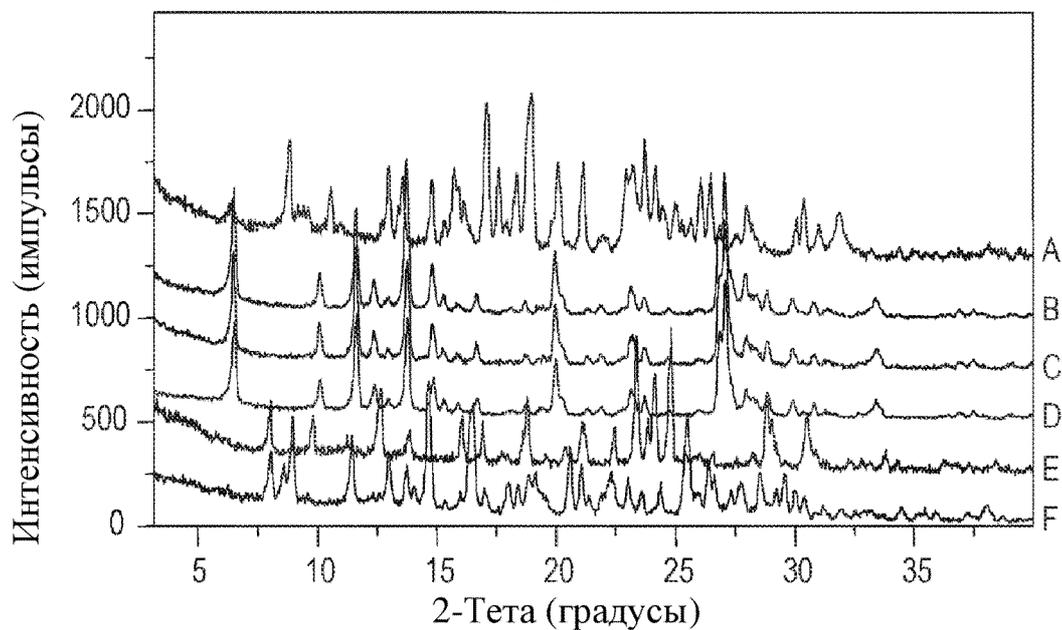
B = P-сокристалл типа А в качестве эталона

Фигура 2-8



A = рацемат диона типа А в качестве эталона
 B = 20 °С (тип D)
 C = 30 °С (тип D)
 D = 40 °С (тип C)
 E = М-дион типа А в качестве эталона
 F = Р-дион типа В в качестве эталона

Фигура 2-9

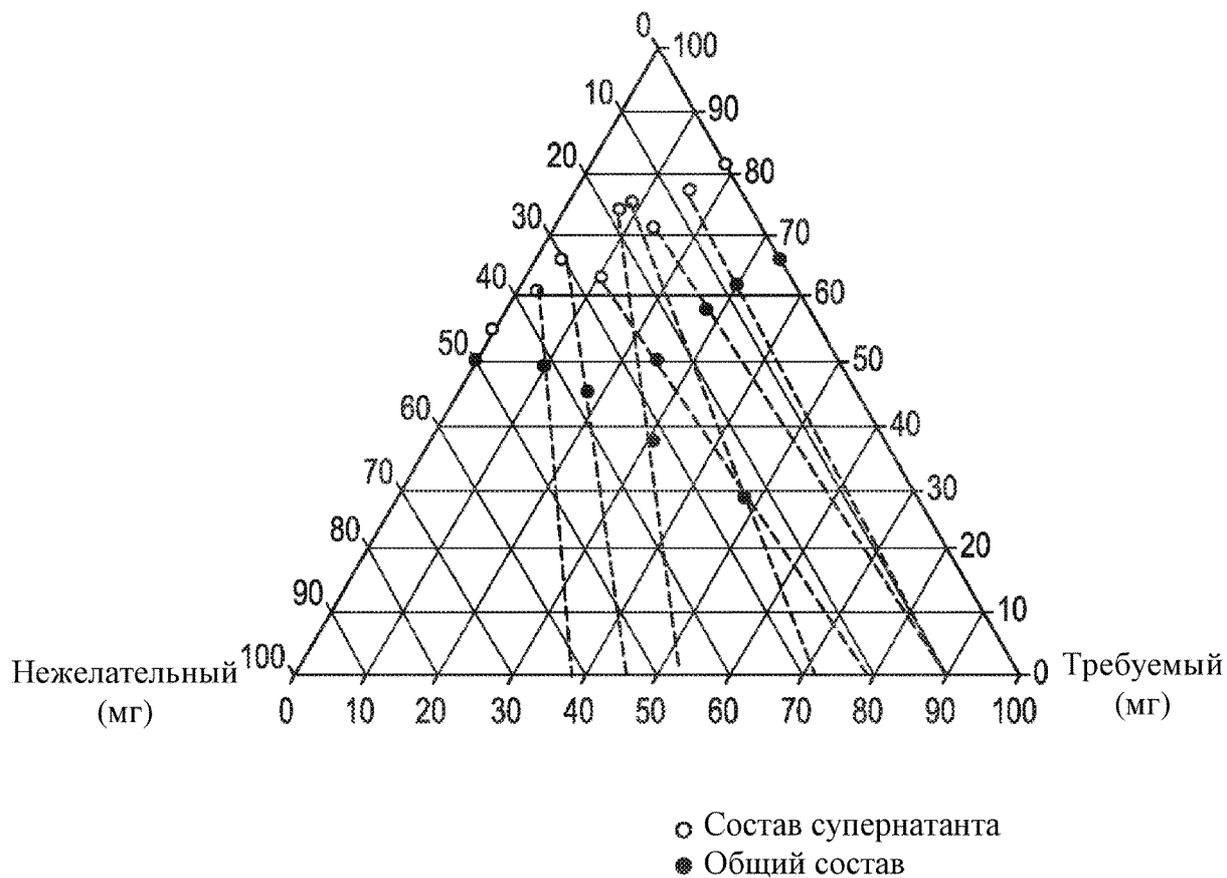


A = рацемат диона типа А в качестве эталона
 B = 50 °С (тип C)
 C = 60 °С (тип C)
 D = 65 °С (тип C)
 E = М-дион типа А в качестве эталона
 F = Р-дион типа В в качестве эталона

6/51

Фигура 2-10

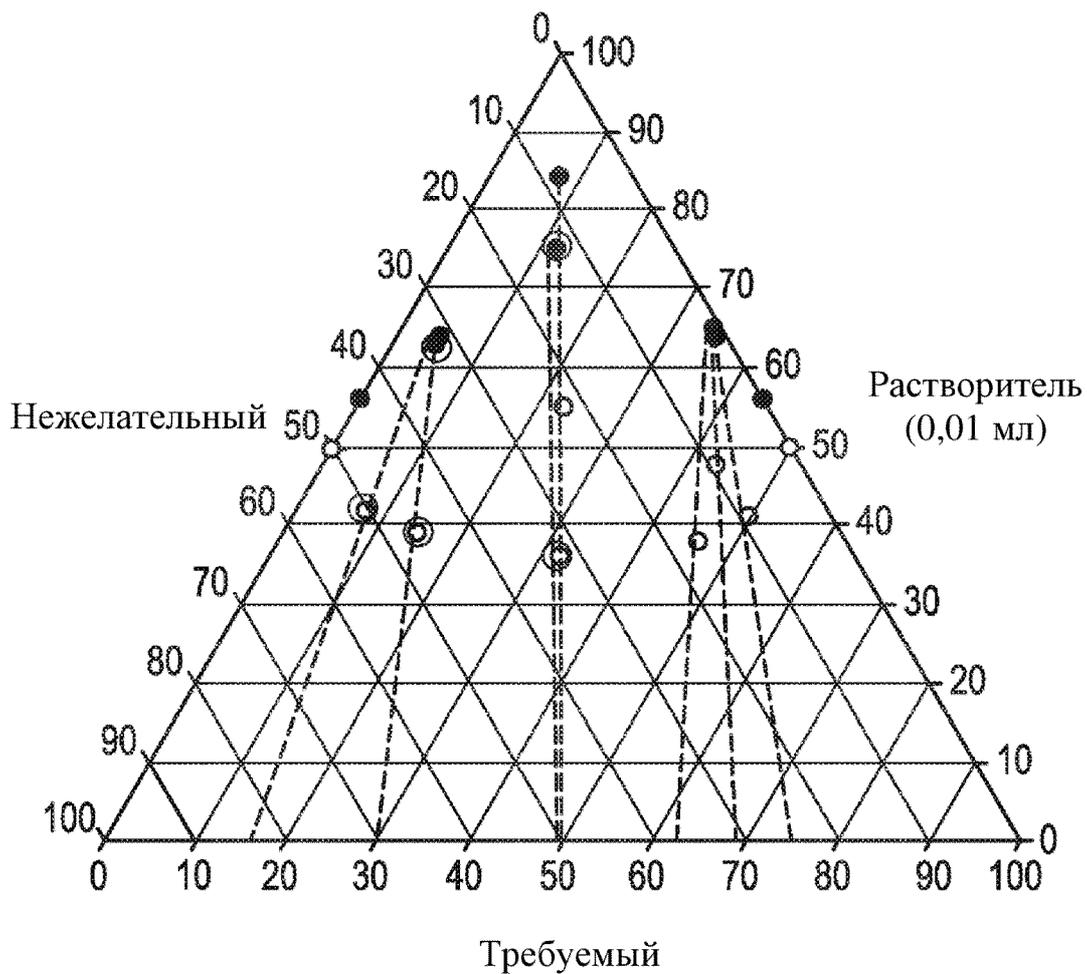
Тройная диаграмма
Растворитель (0,01 мл)



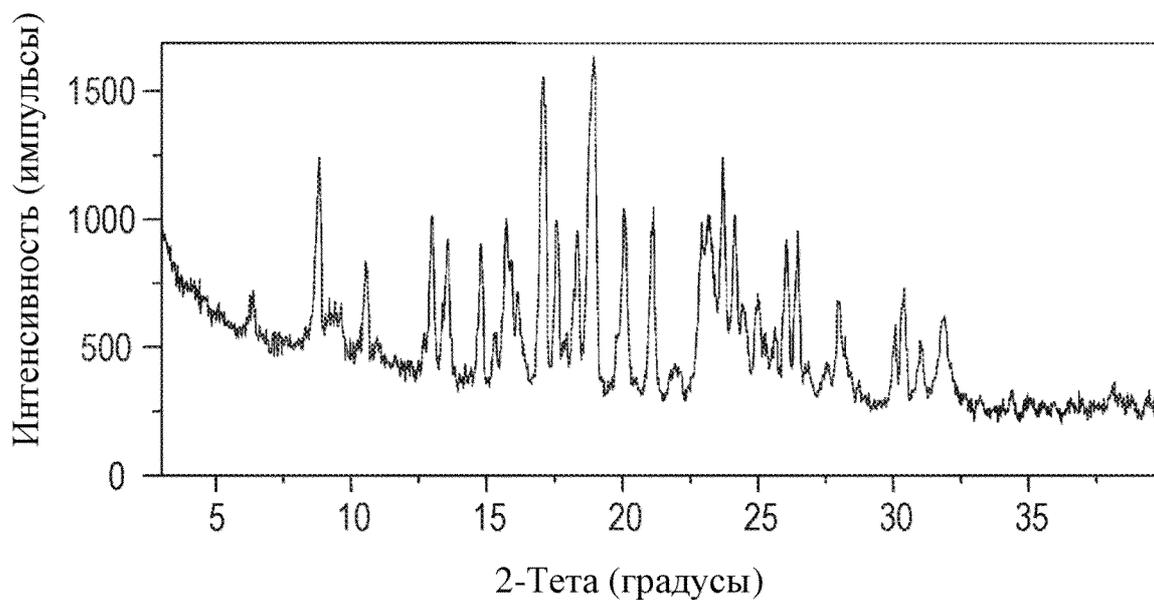
7/51

Фигура 2-11

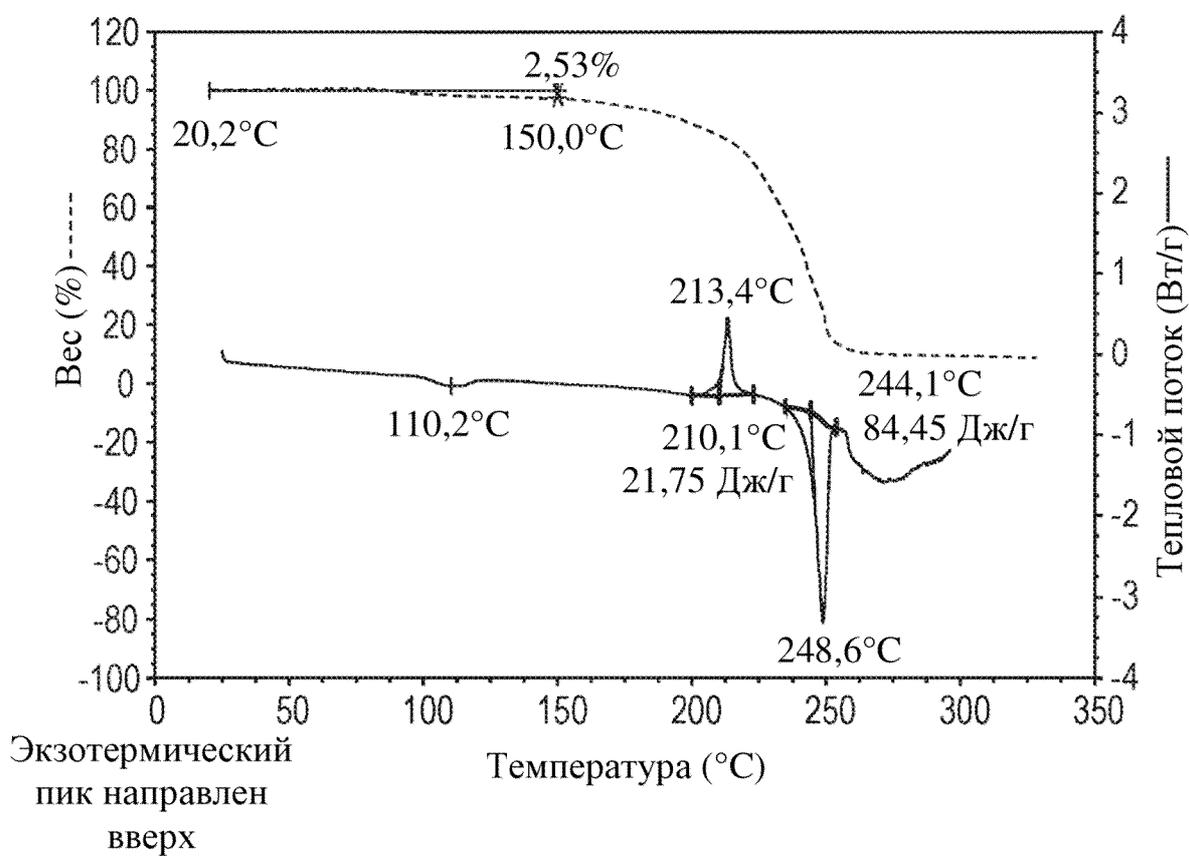
Тройная диаграмма



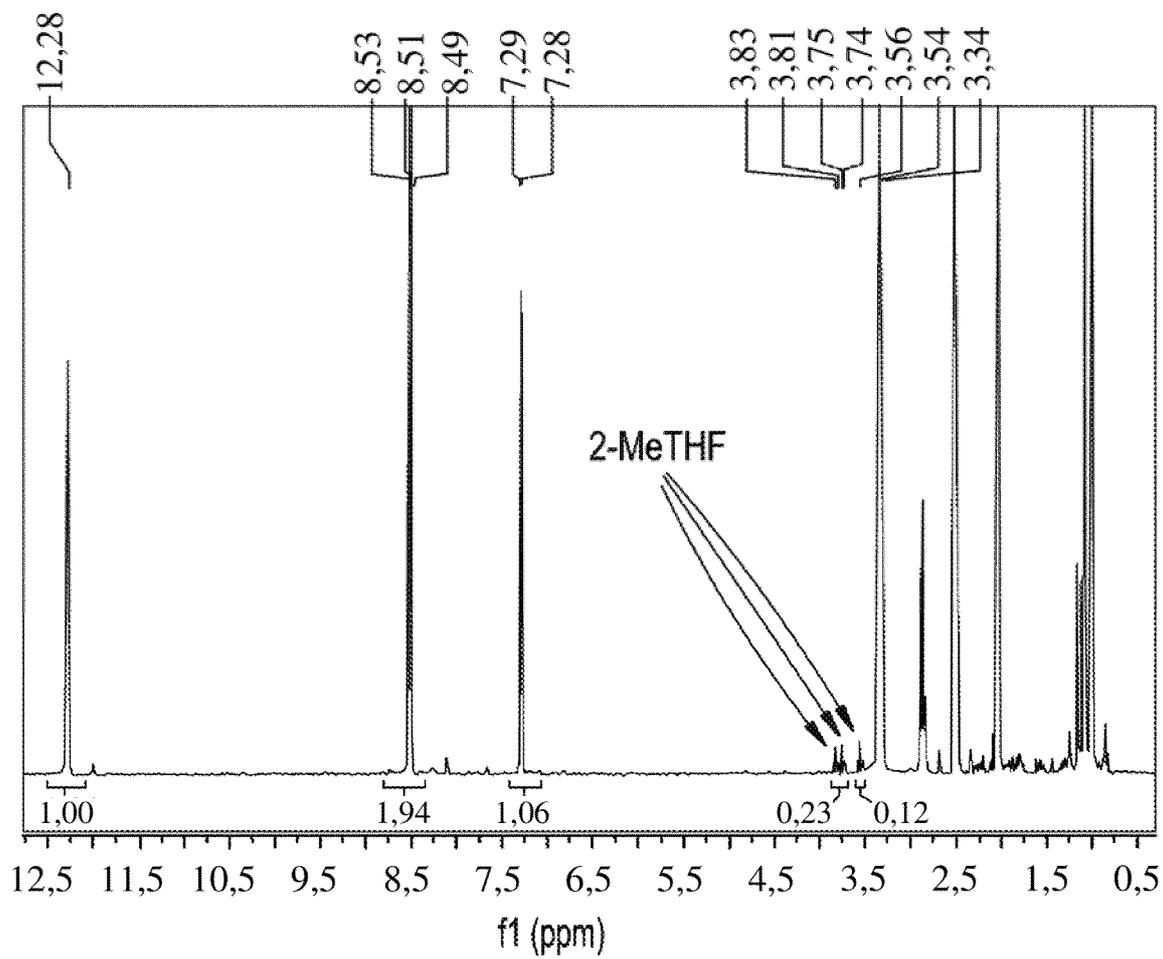
Фигура 3-1



Фигура 3-2

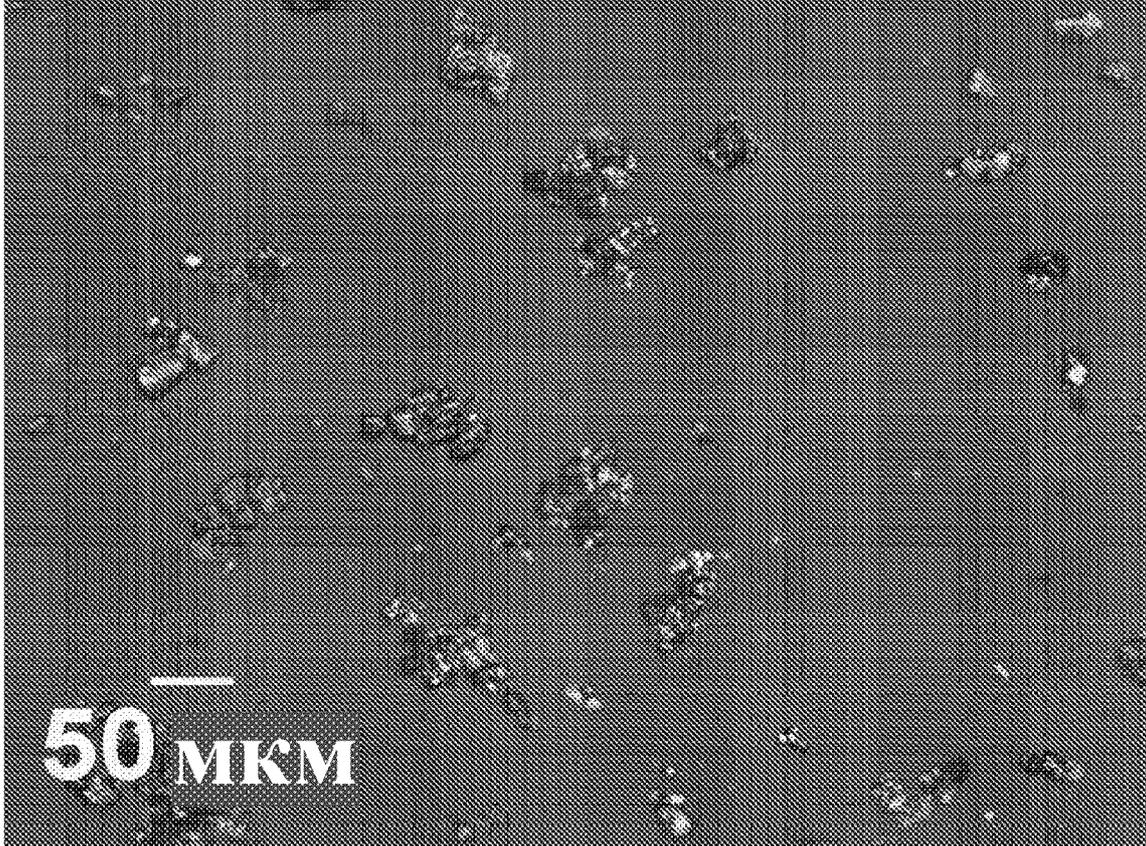


Фигура 3-3



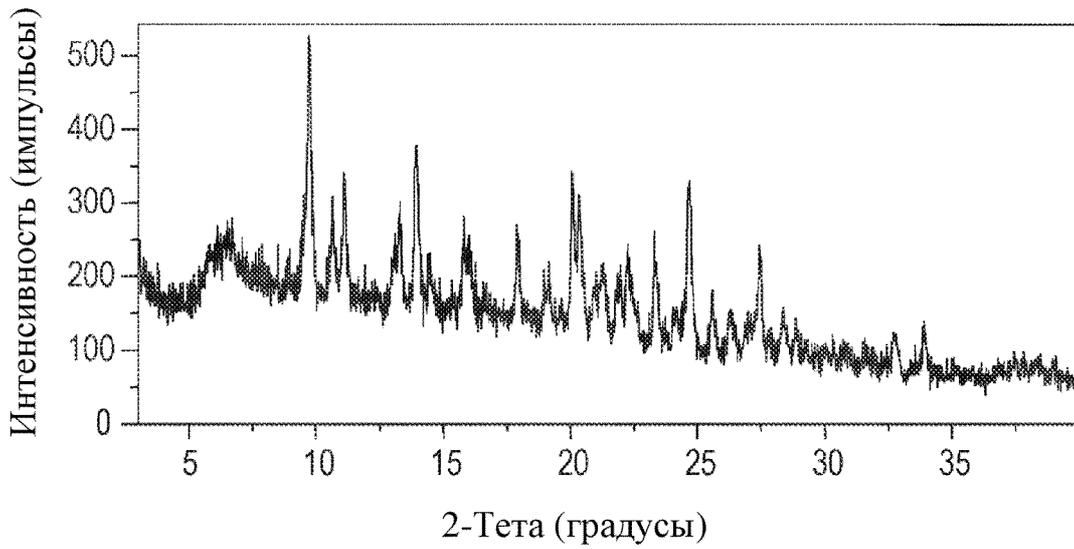
10/51

Фигура 3-4

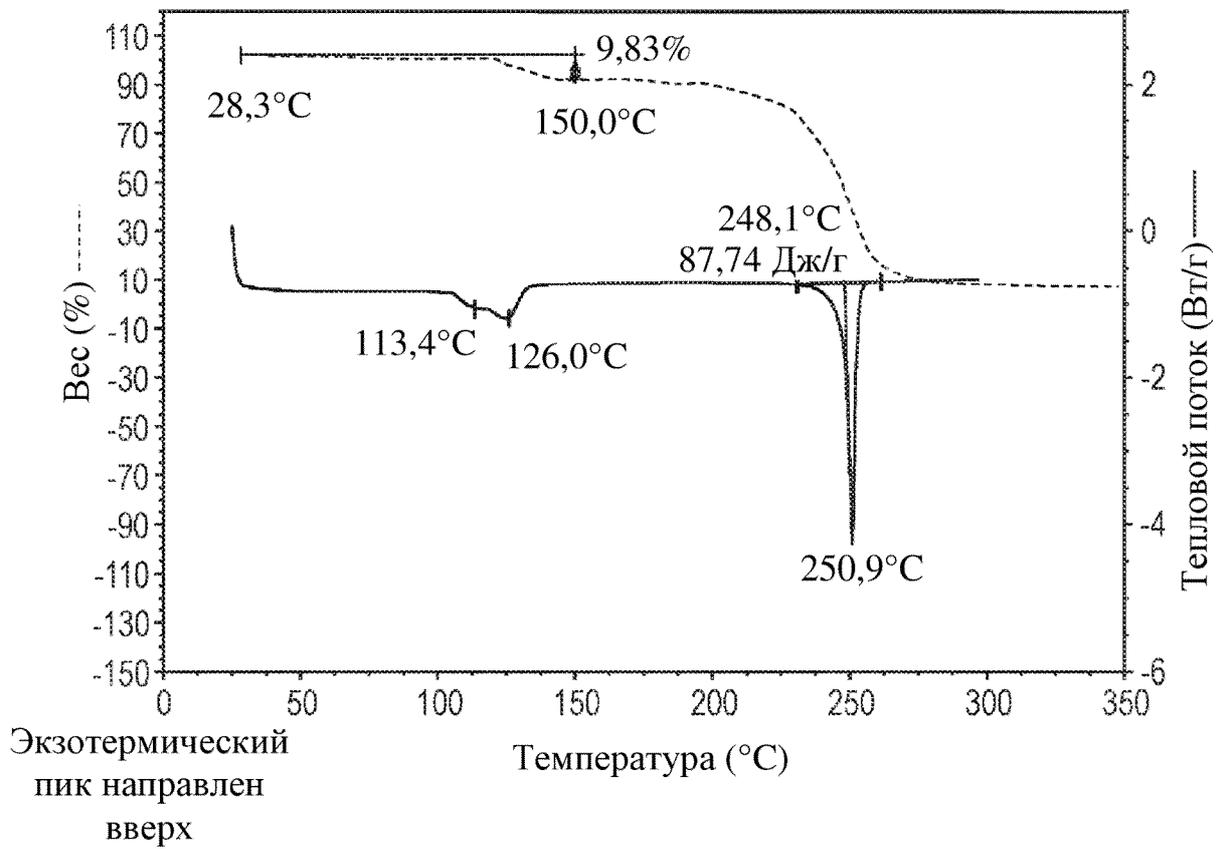


11/51

Фигура 3-5

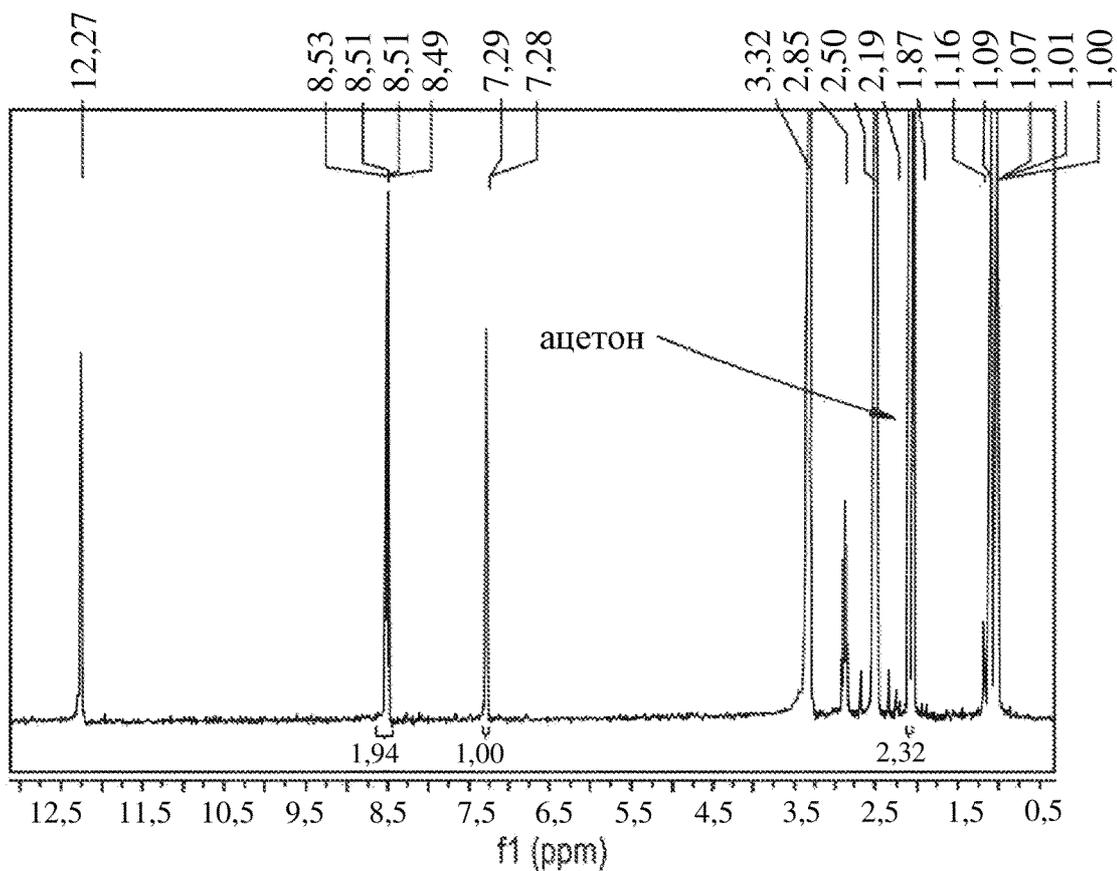


Фигура 3-6

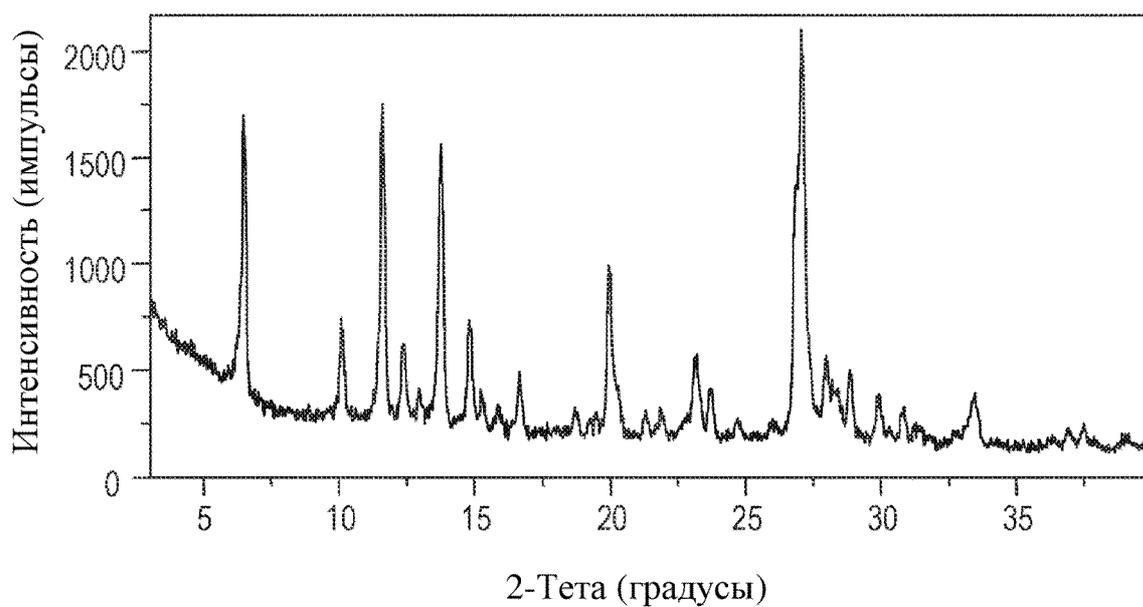


12/51

Фигура 3-7

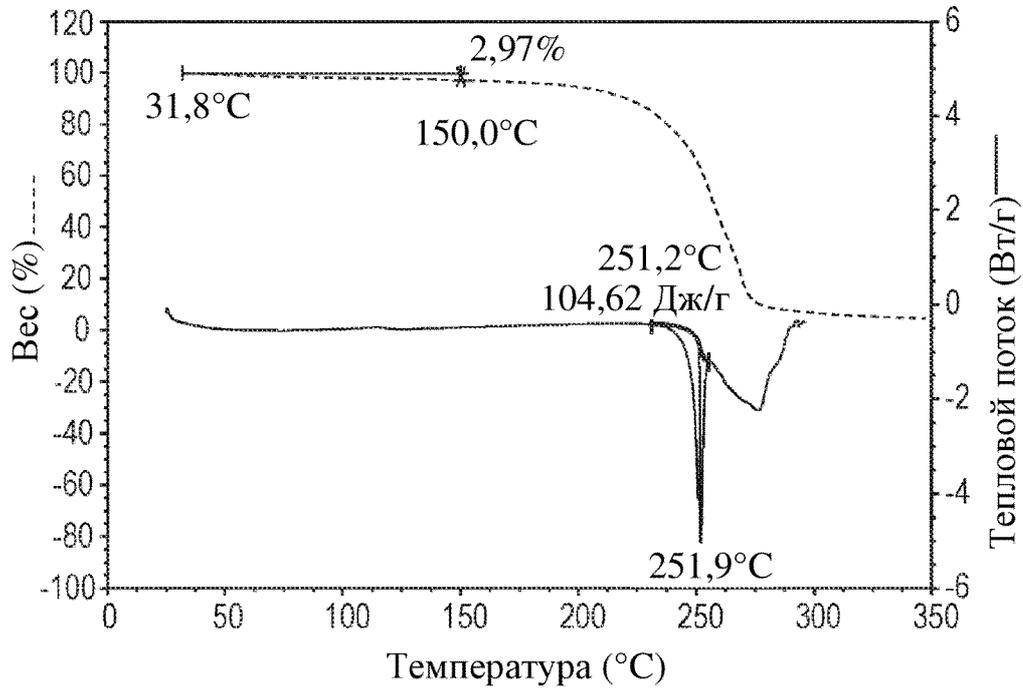


Фигура 3-8

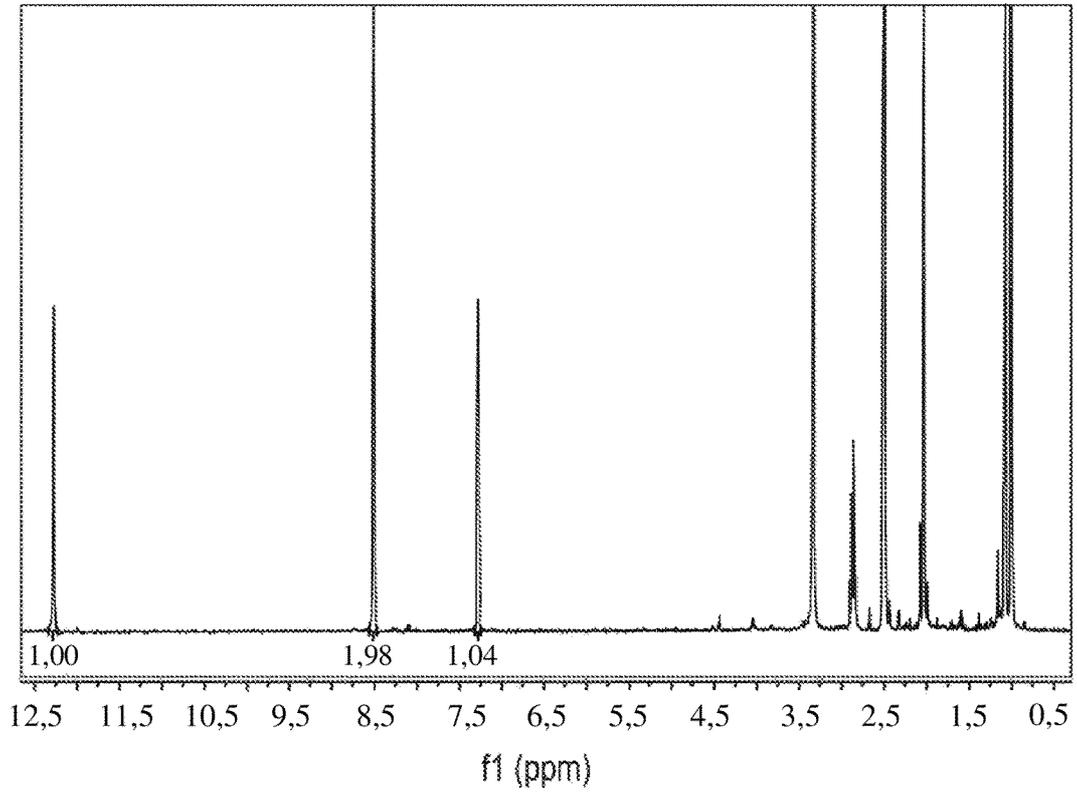


13/51

Фигура 3-9

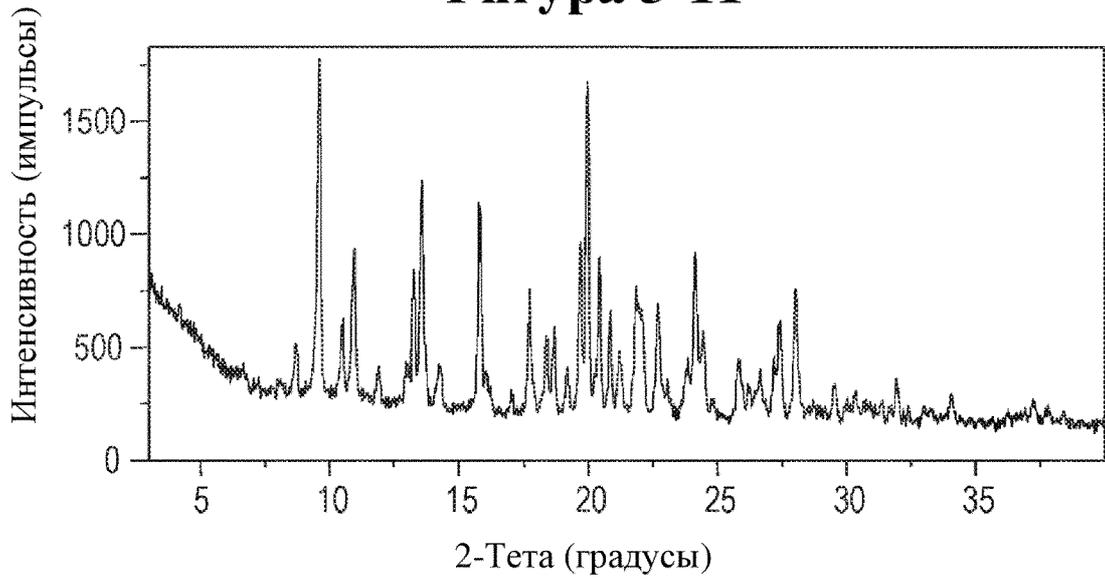


Фигура 3-10

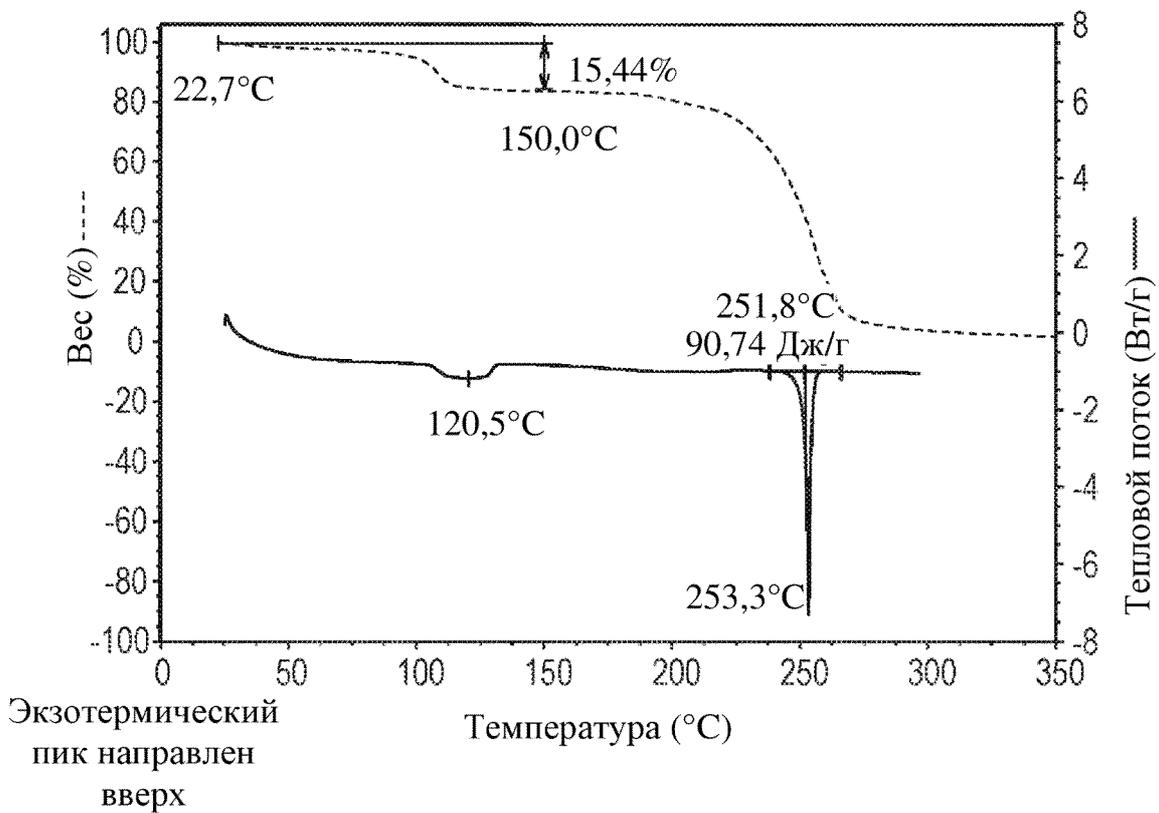


14/51

Фигура 3-11

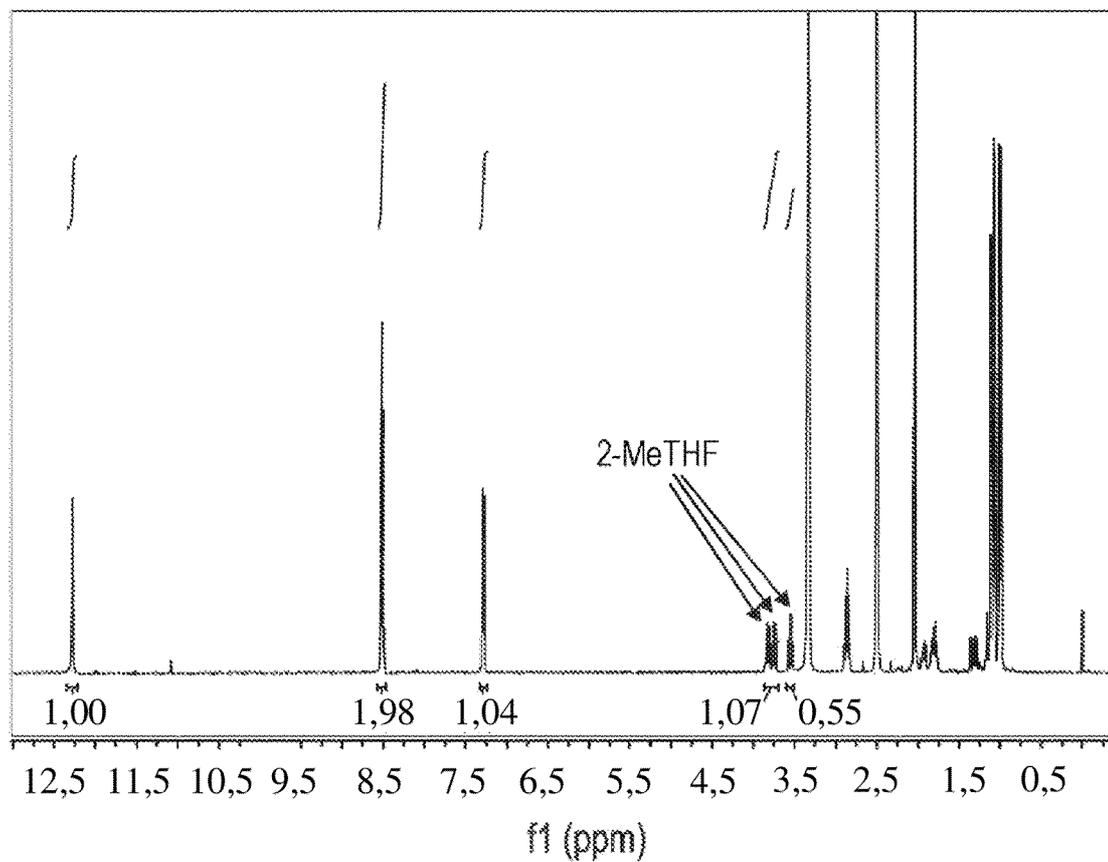


Фигура 3-12

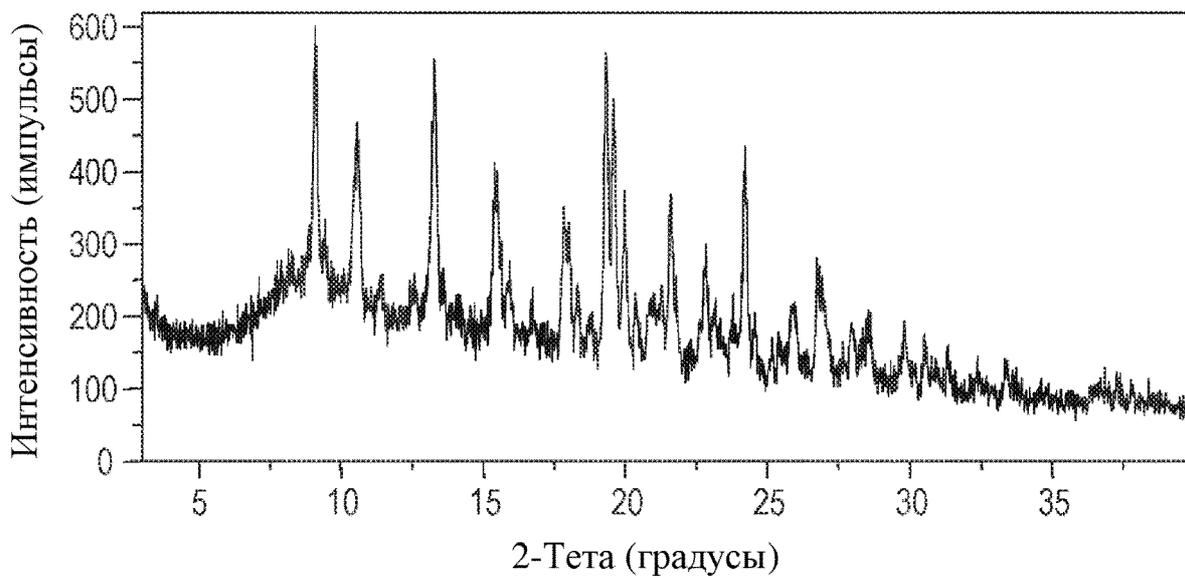


15/51

Фигура 3-13

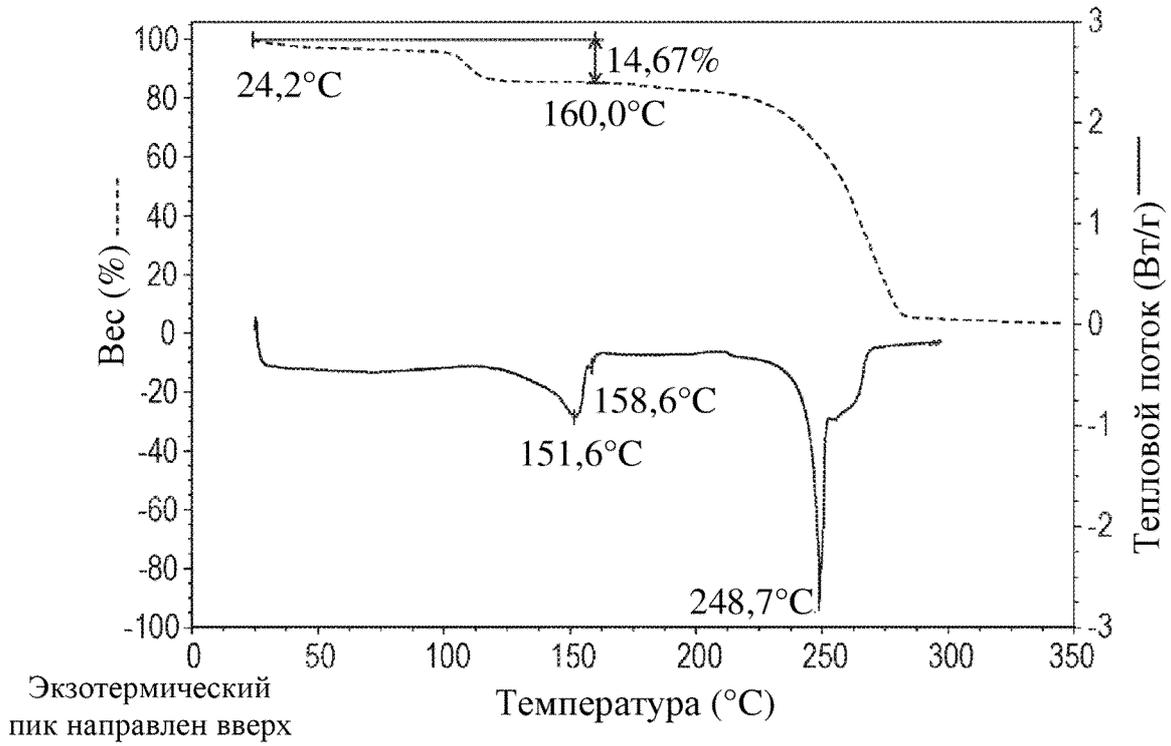


Фигура 3-14

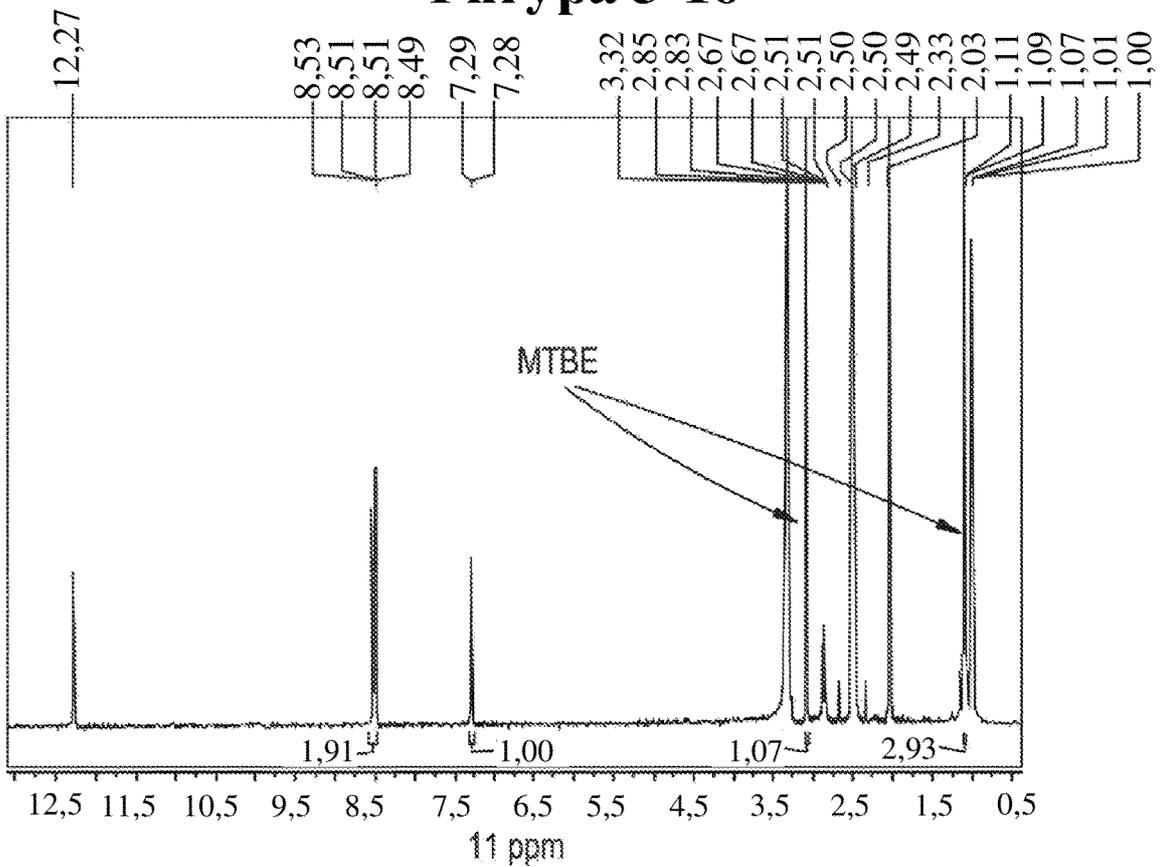


16/51

Фигура 3-15

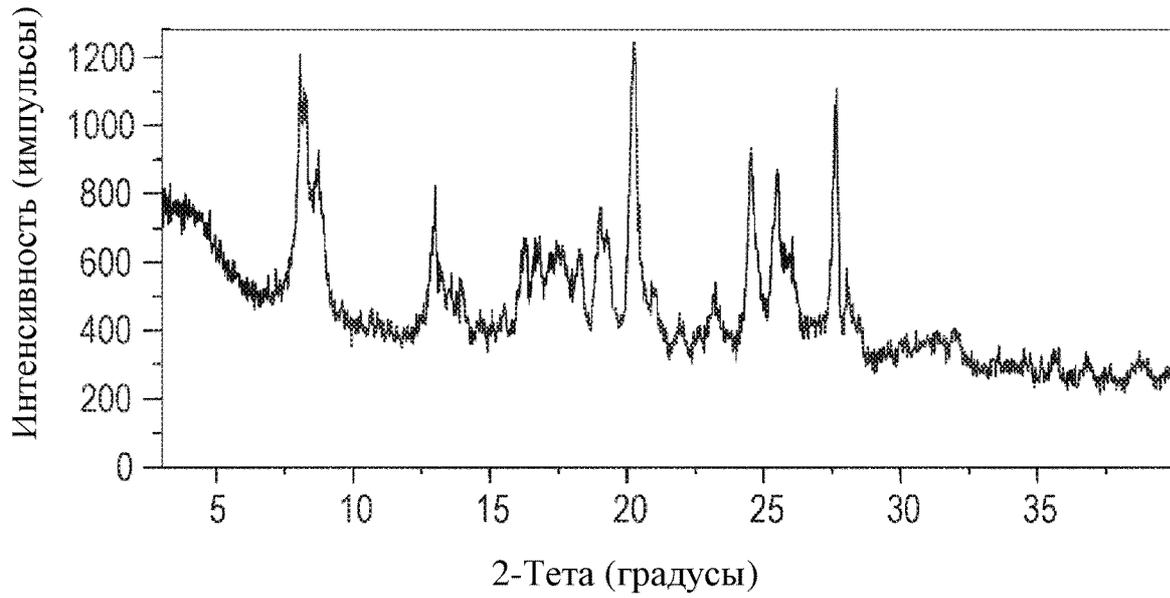


Фигура 3-16

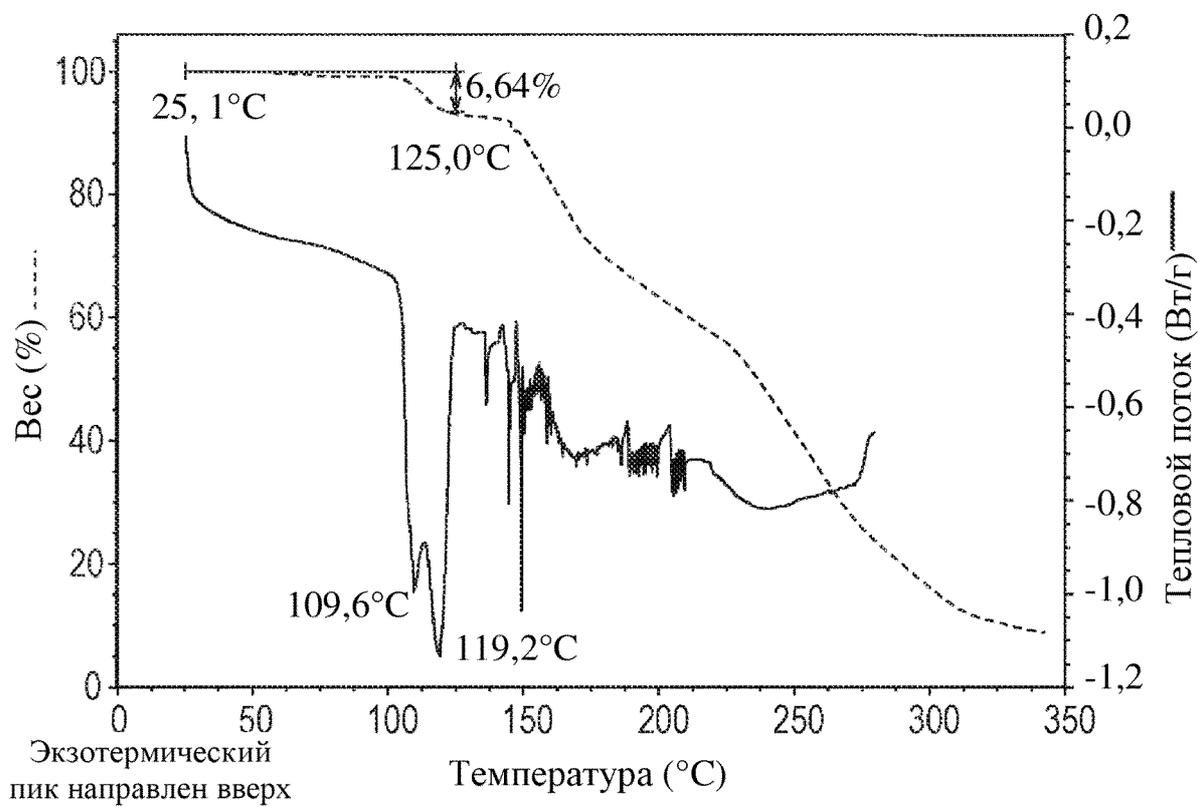


17/51

Фигура 3-17

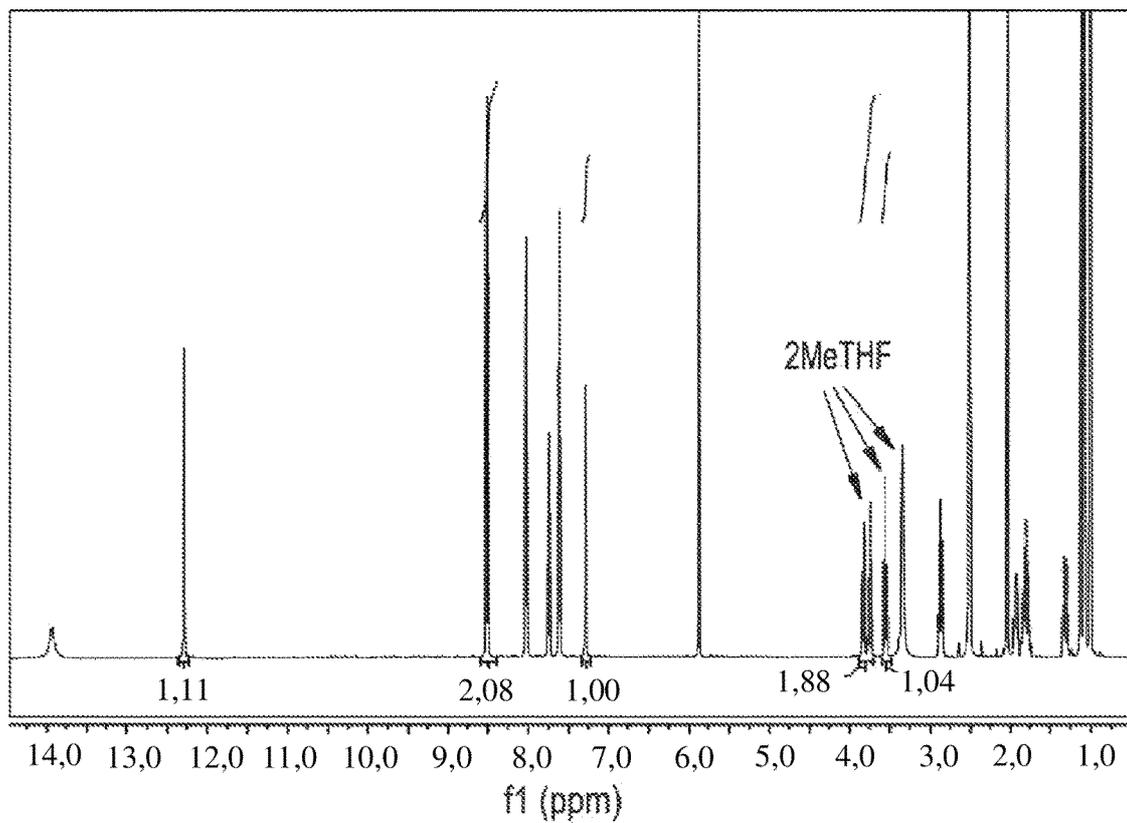


Фигура 3-18

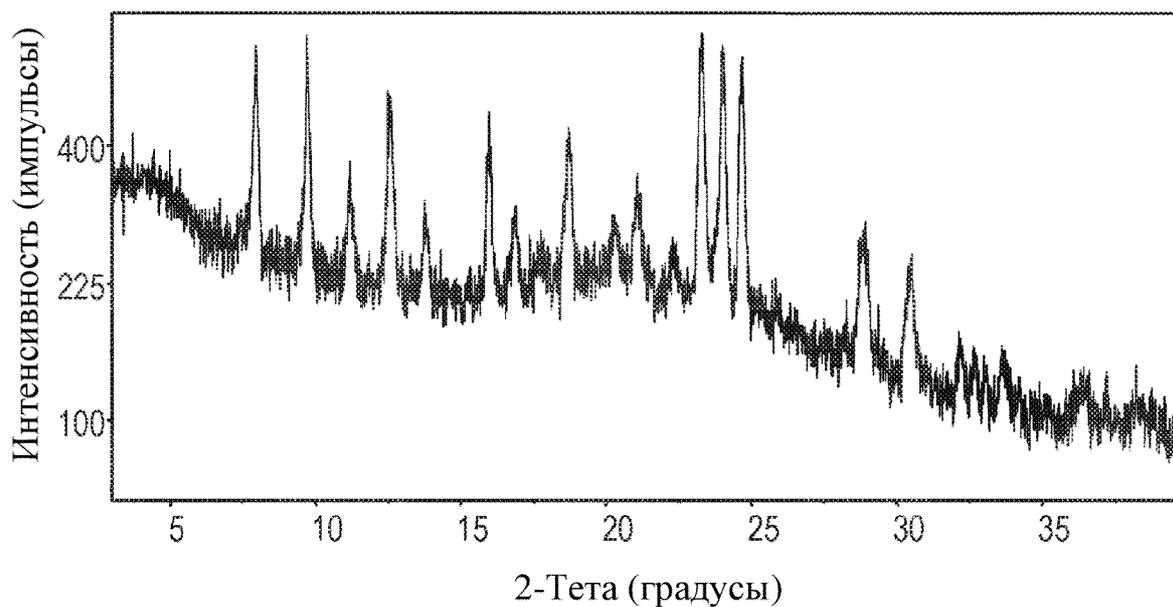


18/51

Фигура 3-19

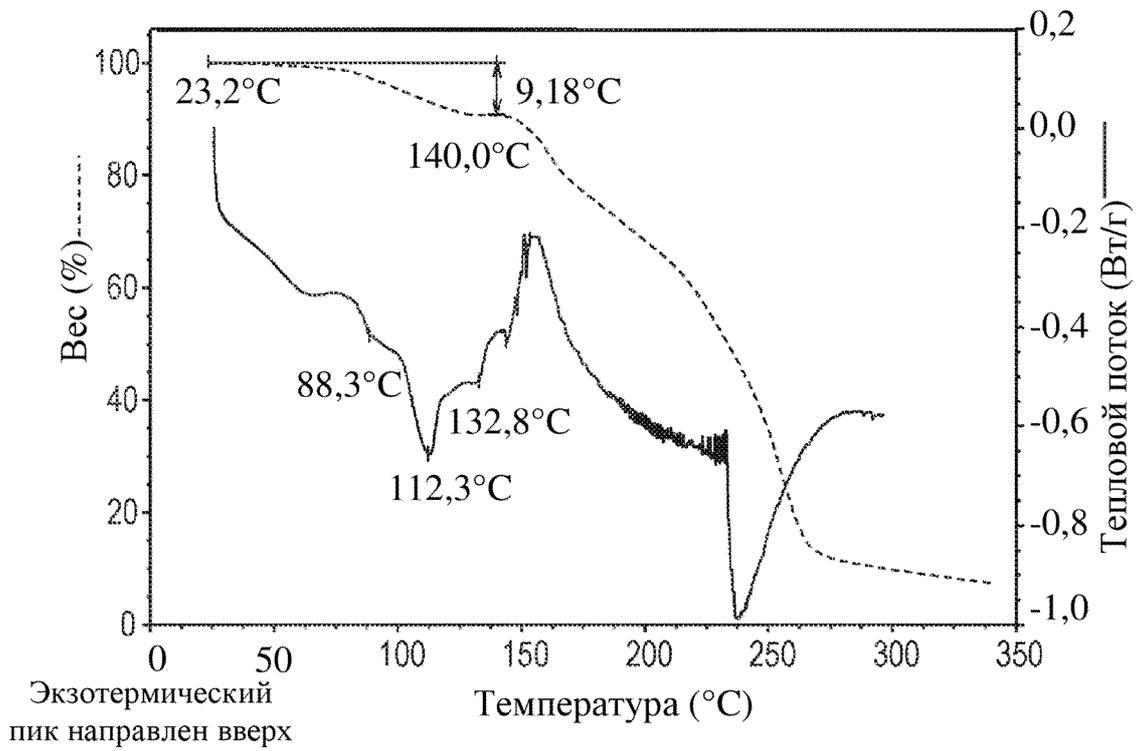


Фигура 3-20

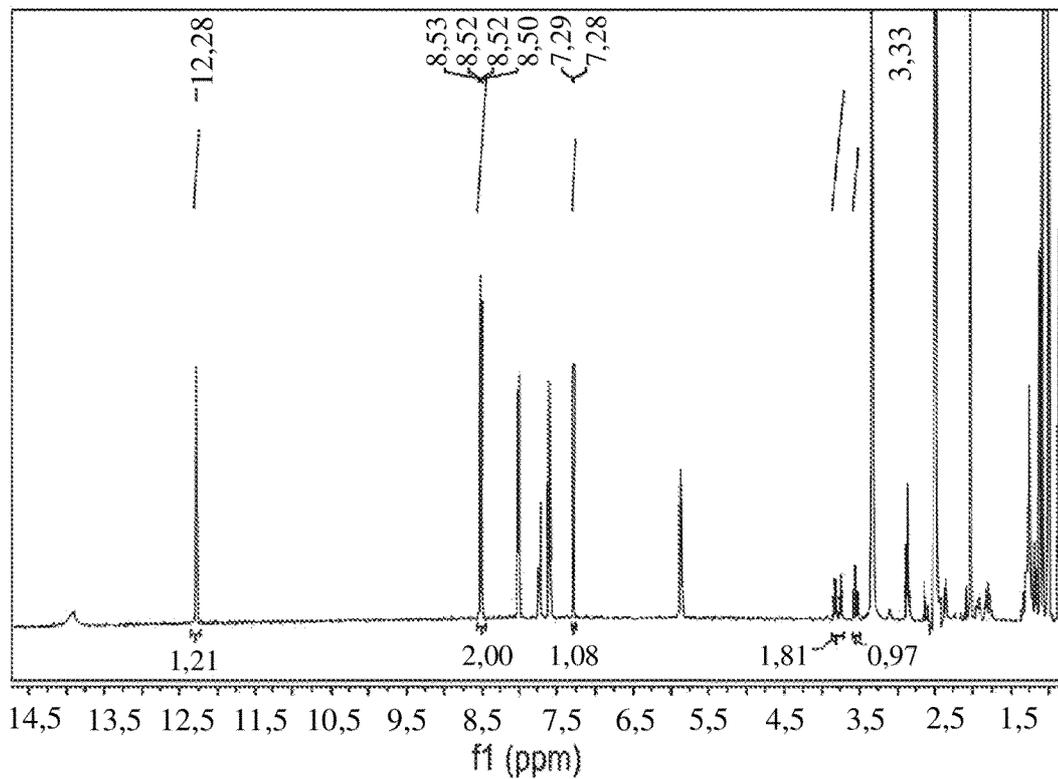


19/51

Фигура 3-21

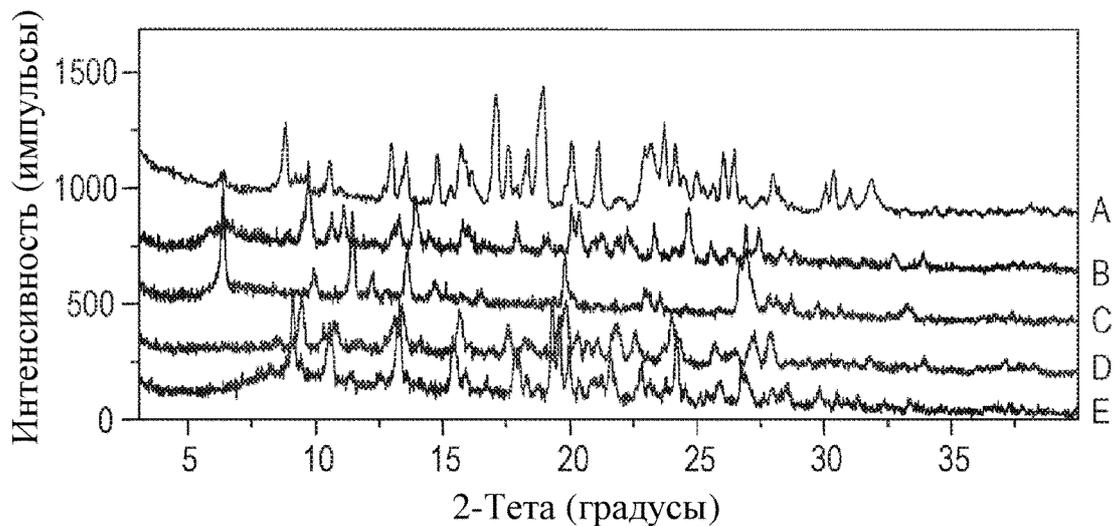


Фигура 3-22



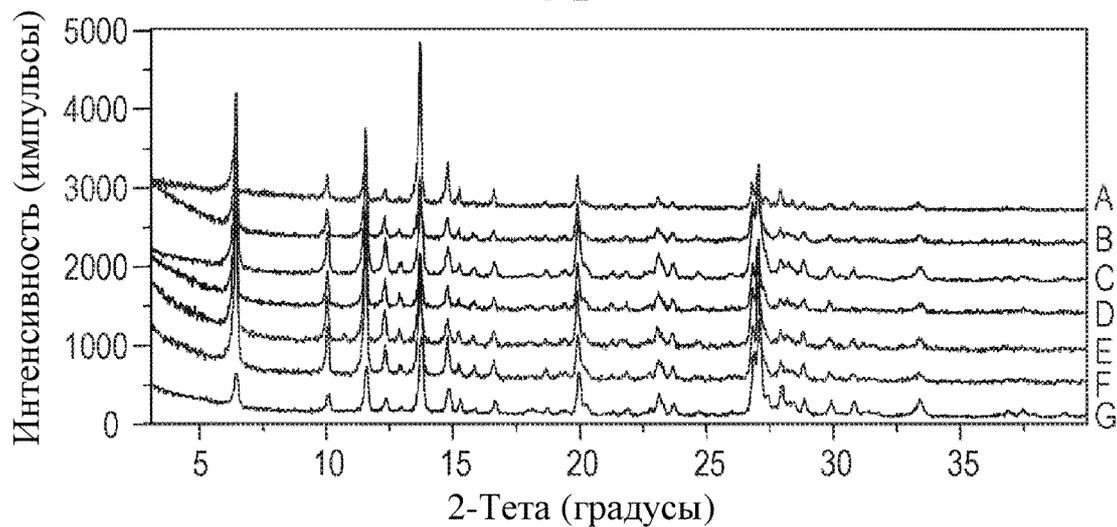
20/51

Фигура 3-23



- A = рацемат диона типа А
- B = рацемат диона типа В
- C = рацемат диона типа С
- D = рацемат диона типа D
- E = рацемат диона типа E

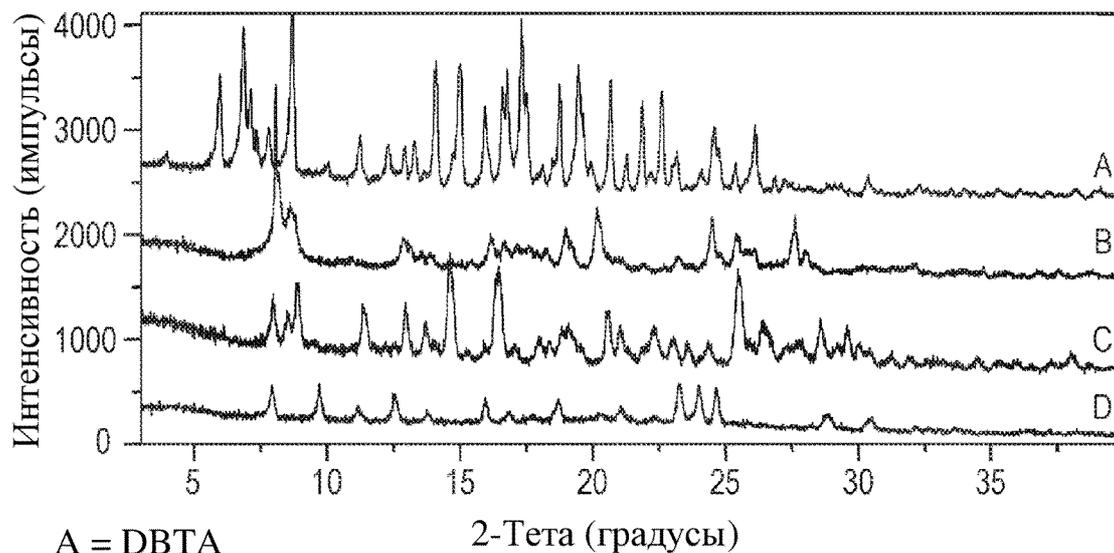
Фигура 3-24



- | | |
|--------------------------|----------|
| A = рацемат диона типа С | E = 50°C |
| B = 20°C | F = 60°C |
| C = 30°C | G = 65°C |
| D = 40°C | |

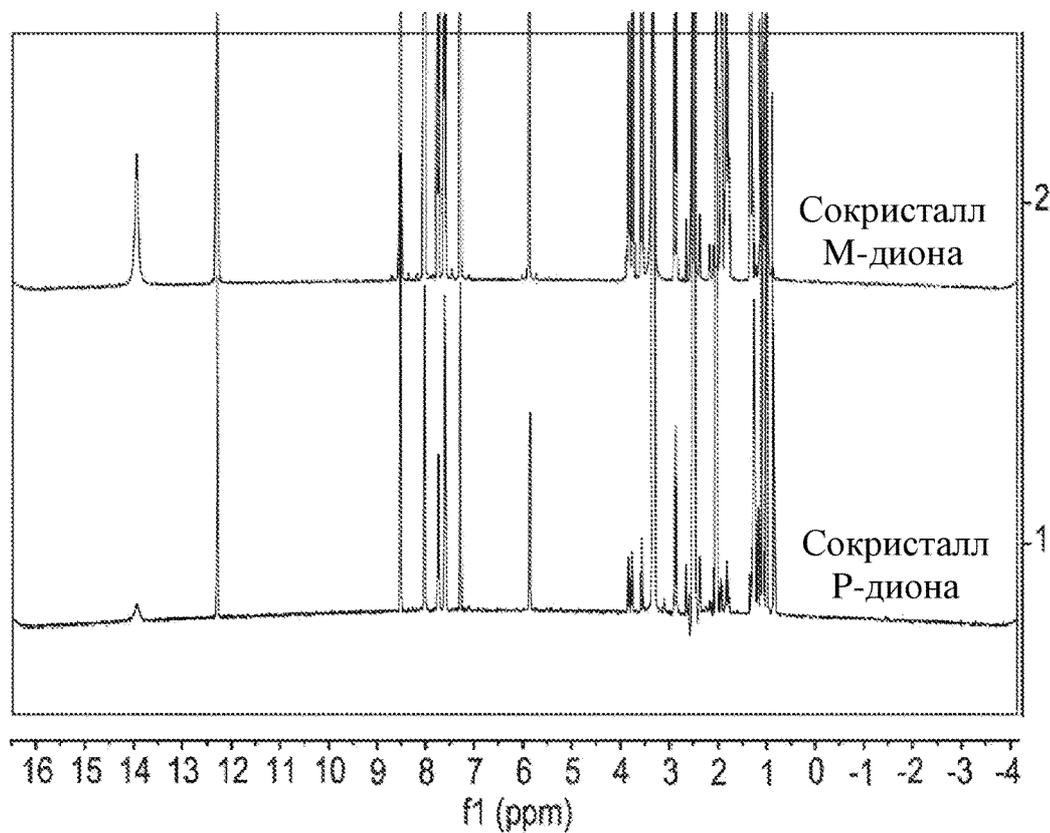
21/51

Фигура 3-25



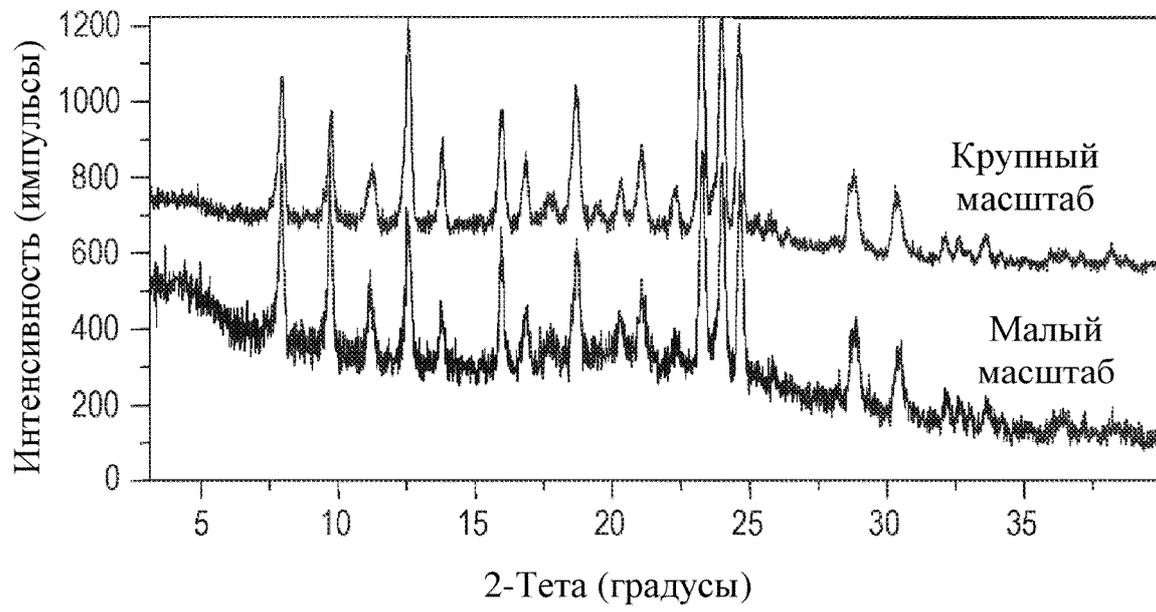
- A = DBTA
- B = сокристалл М-диона
- C = Р-дион
- D = сокристалл Р-диона

Фигура 3-26

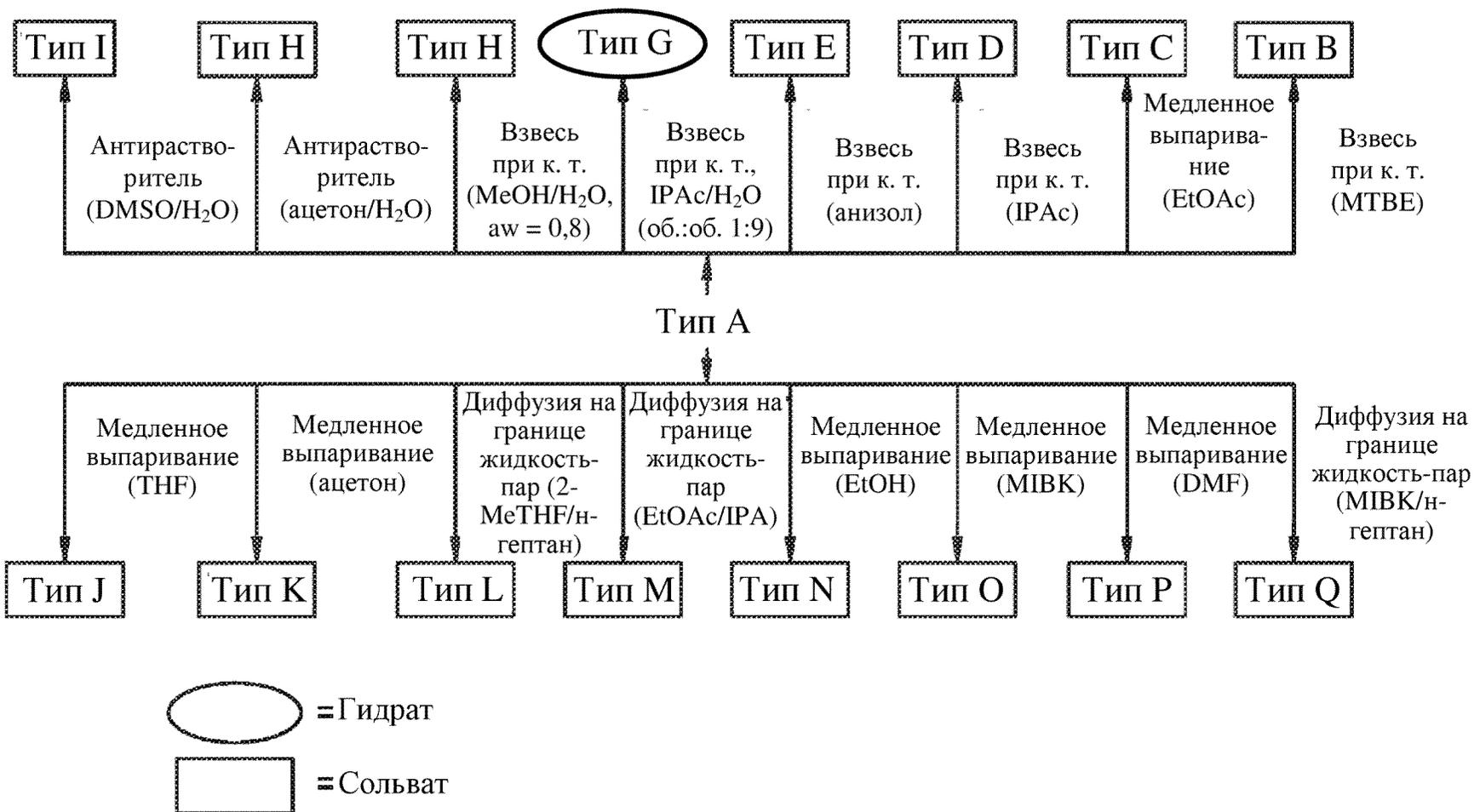


22/51

Фигура 3-27

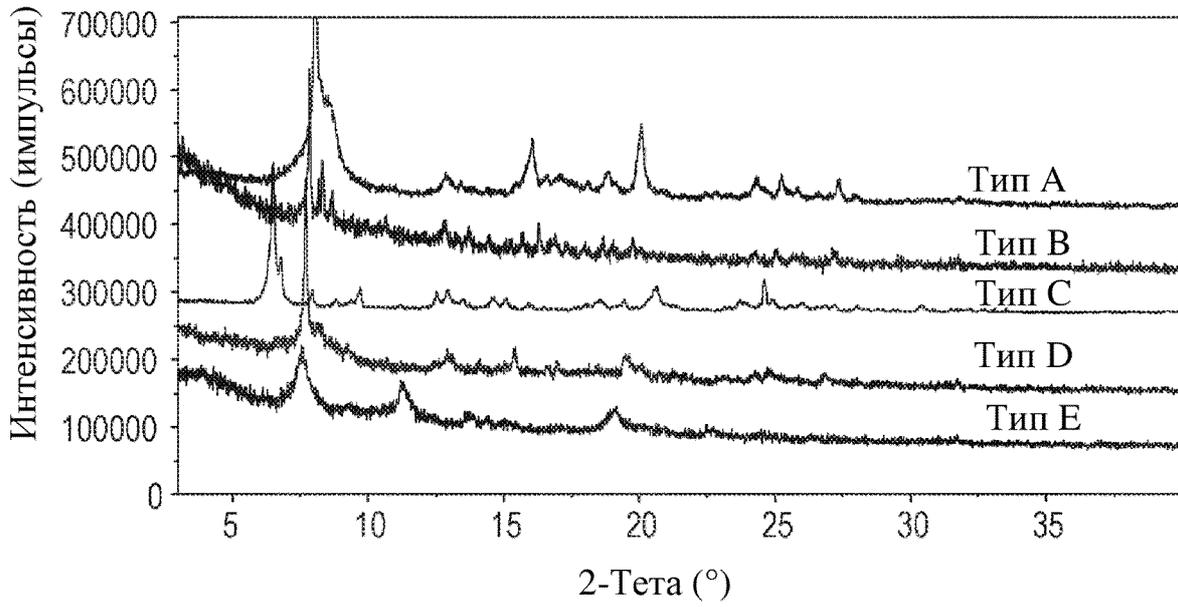


Фигура 4-1

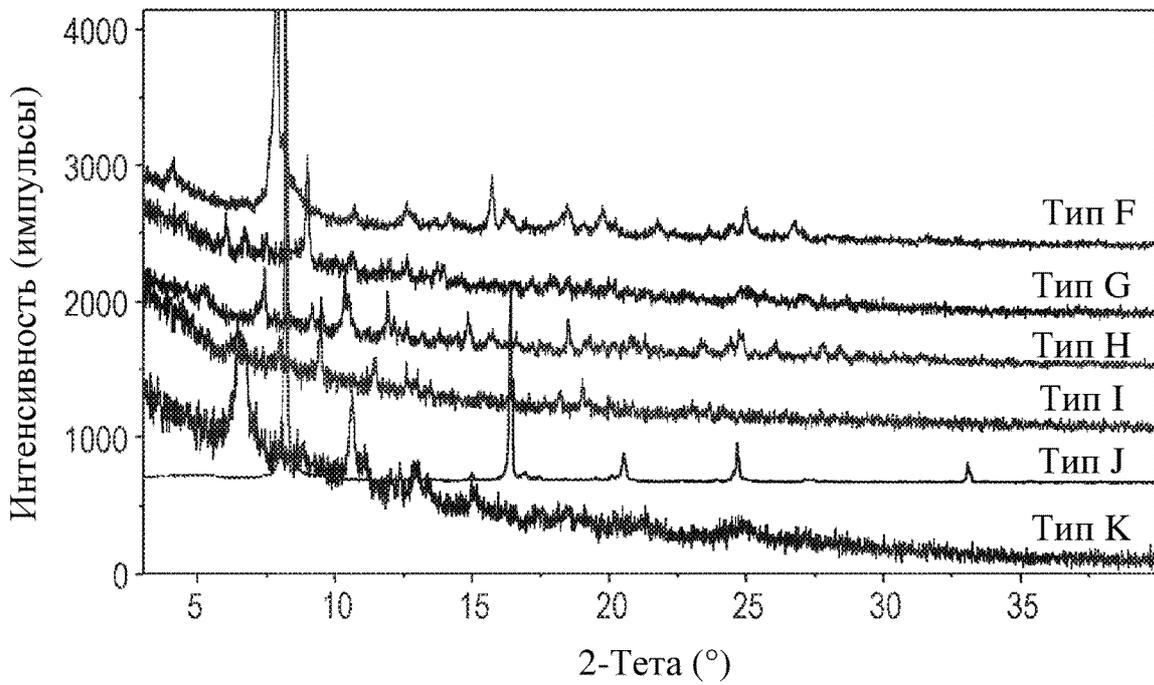


24/51

Фигура 5-1

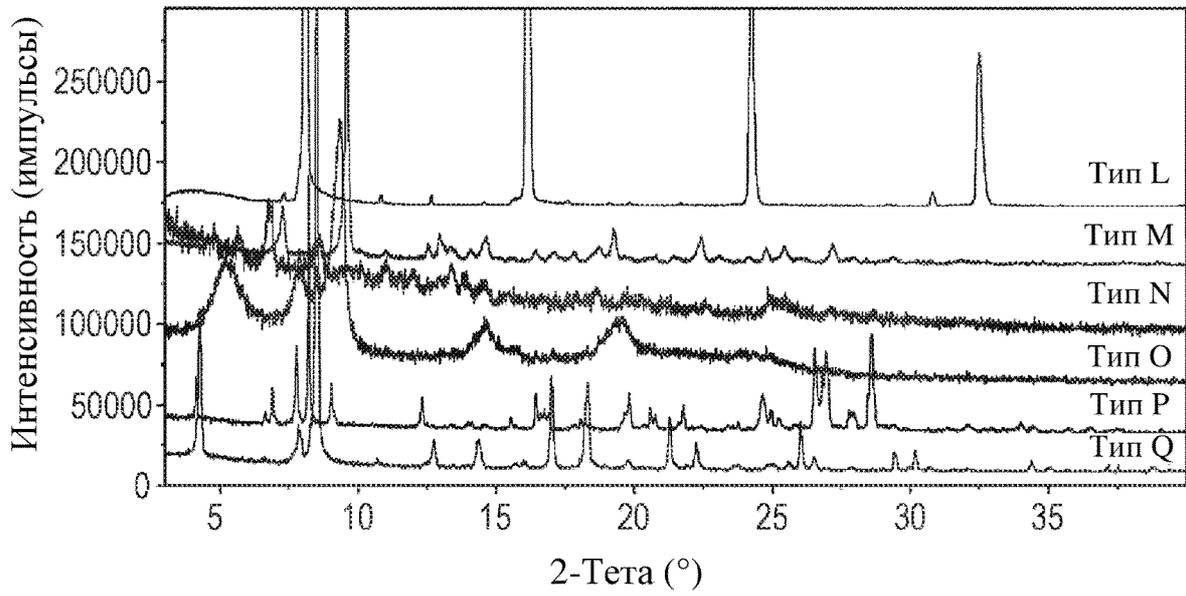


Фигура 5-2

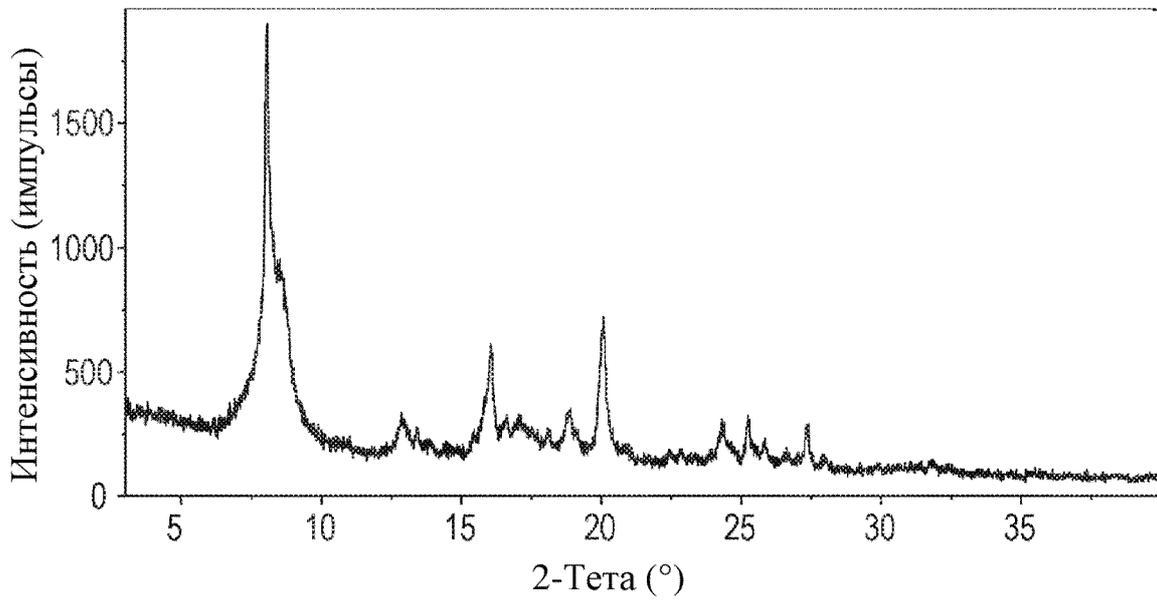


25/51

Фигура 5-3

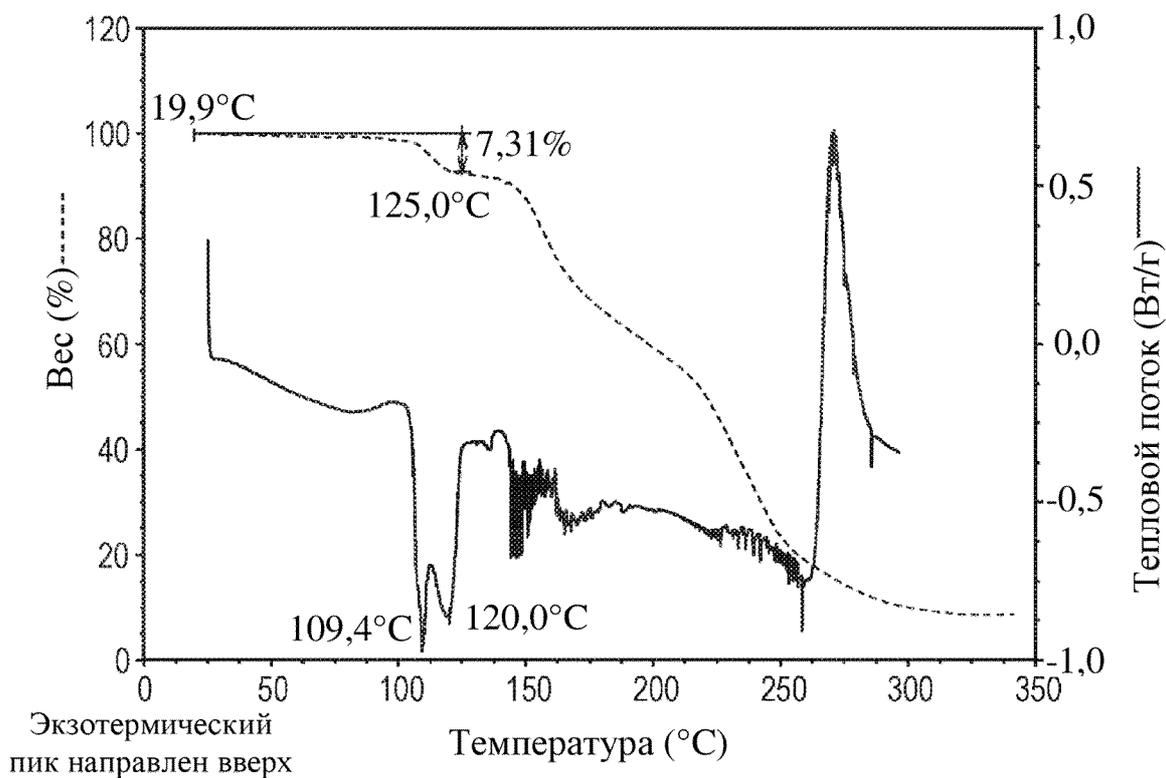


Фигура 5-4

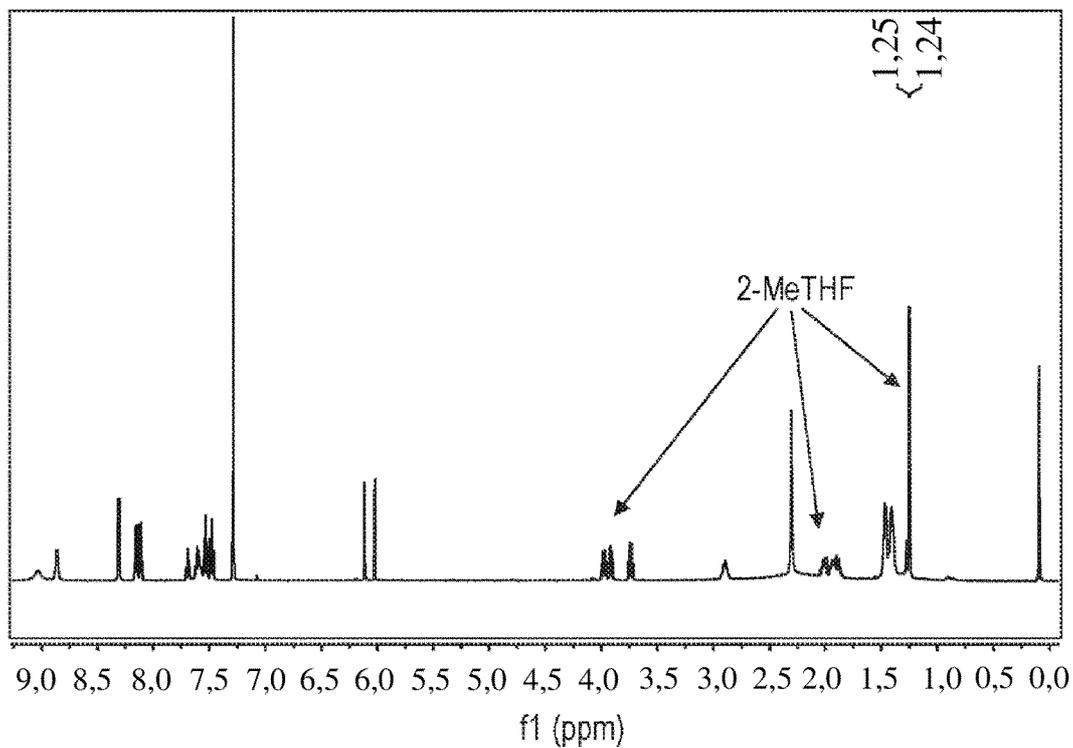


26/51

Фигура 5-5

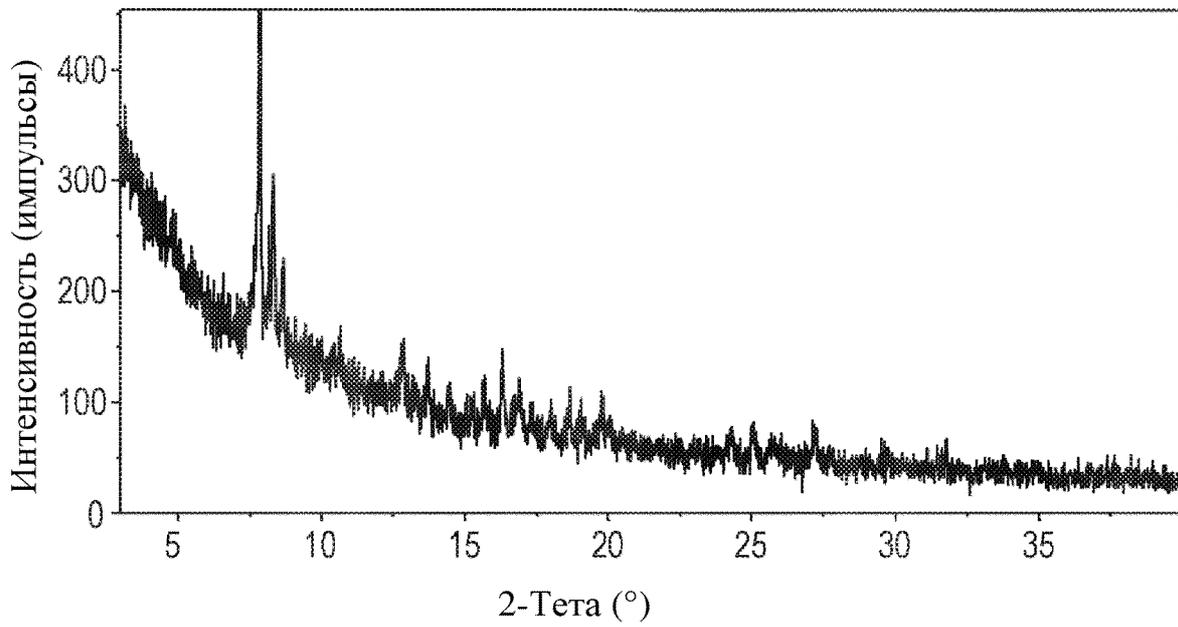


Фигура 5-6

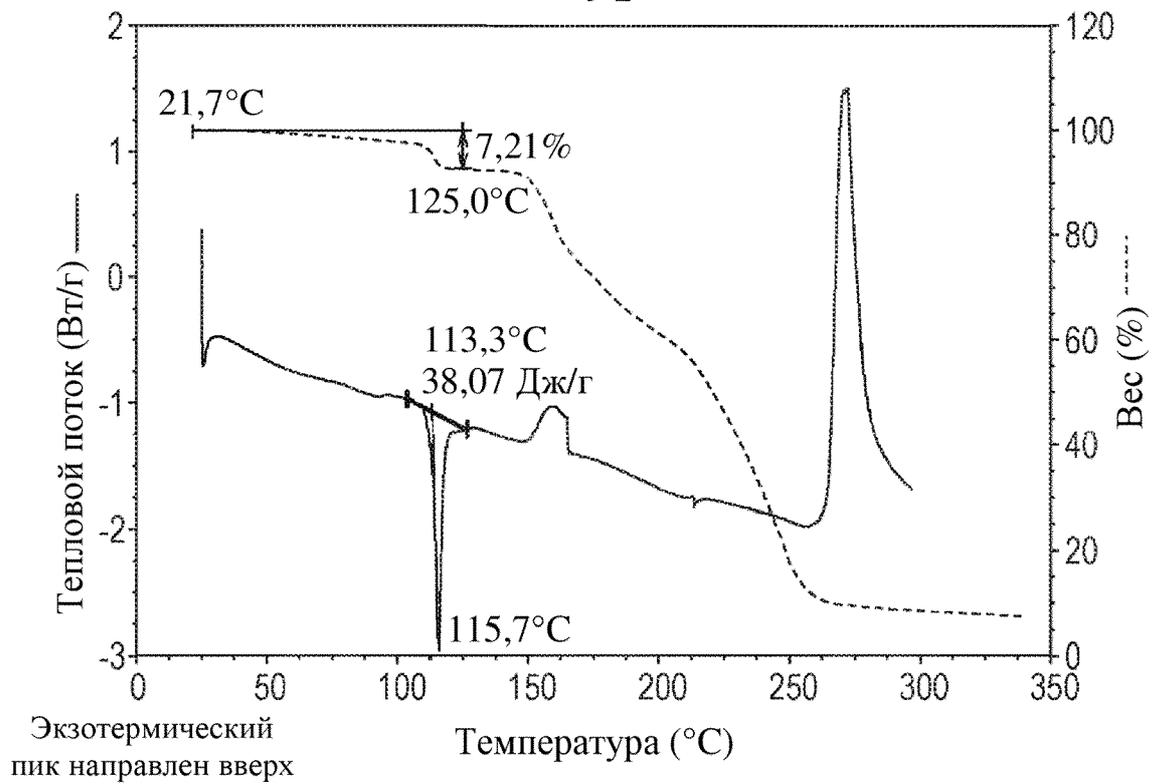


27/51

Фигура 5-7

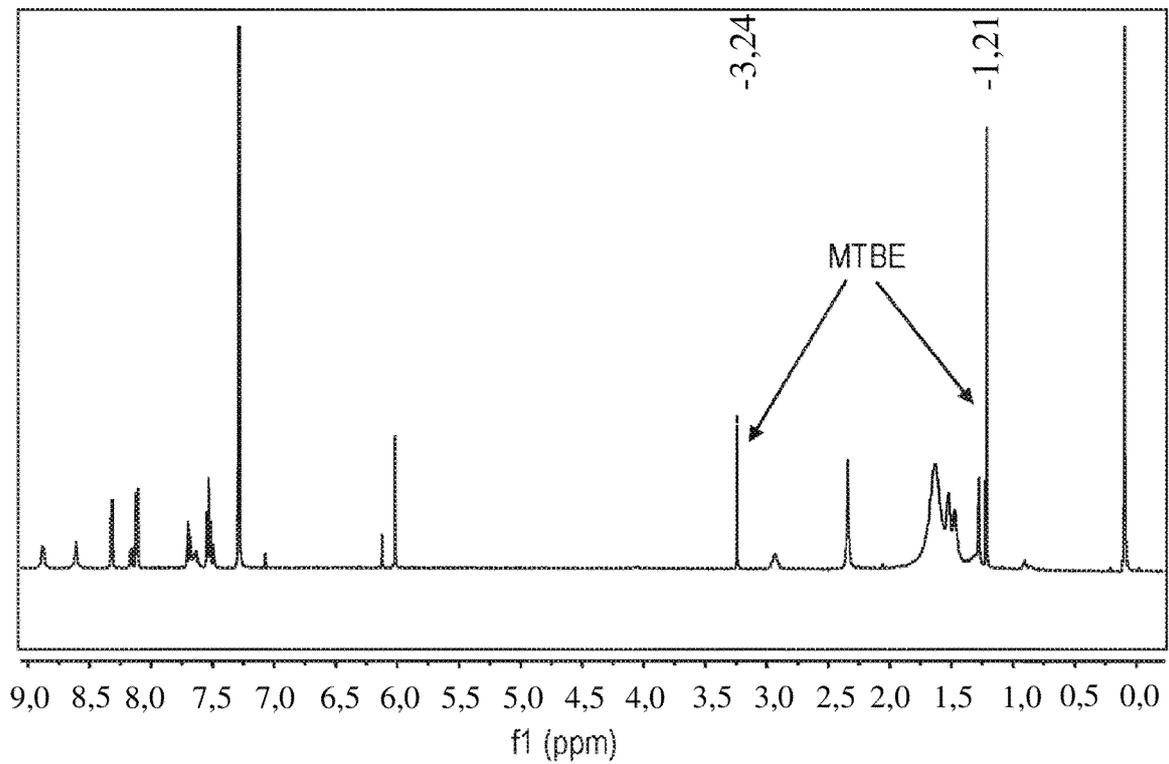


Фигура 5-8

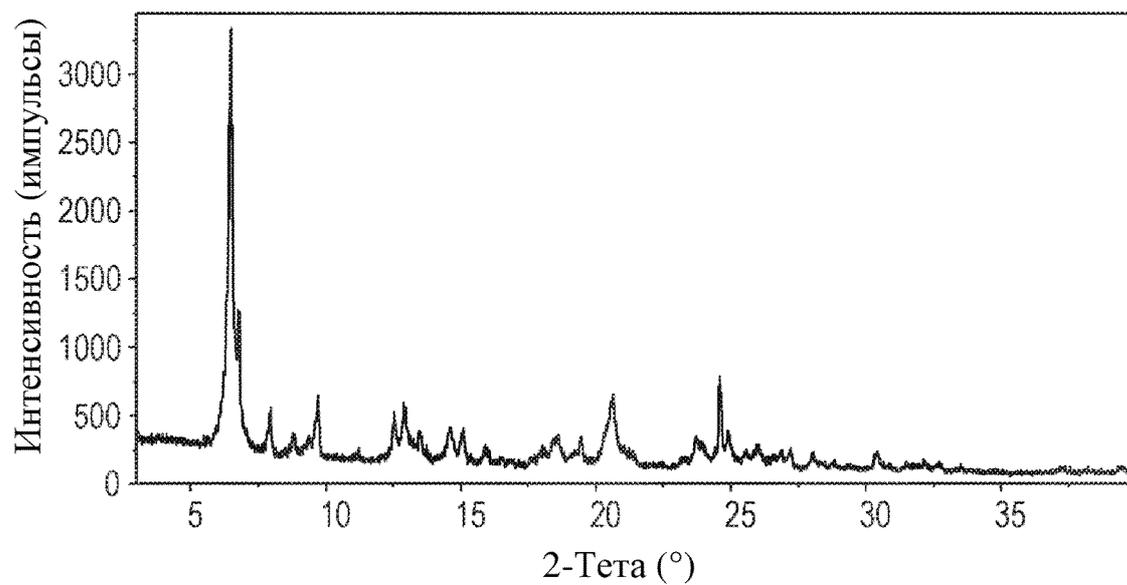


28/51

Фигура 5-9

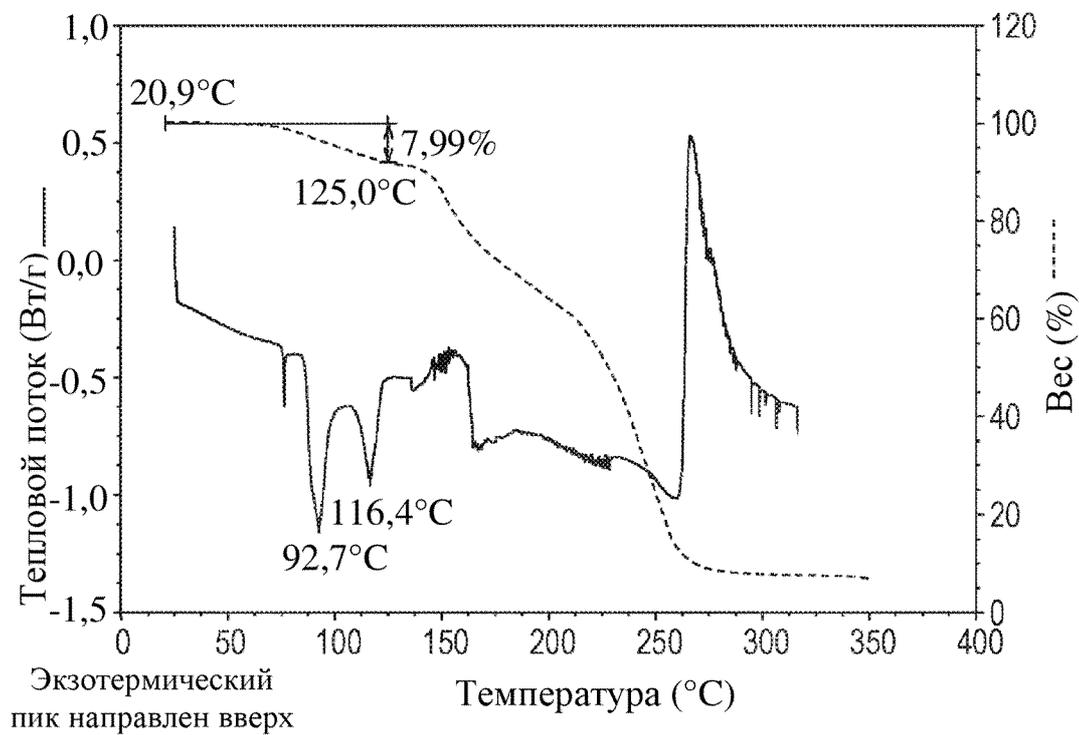


Фигура 5-10

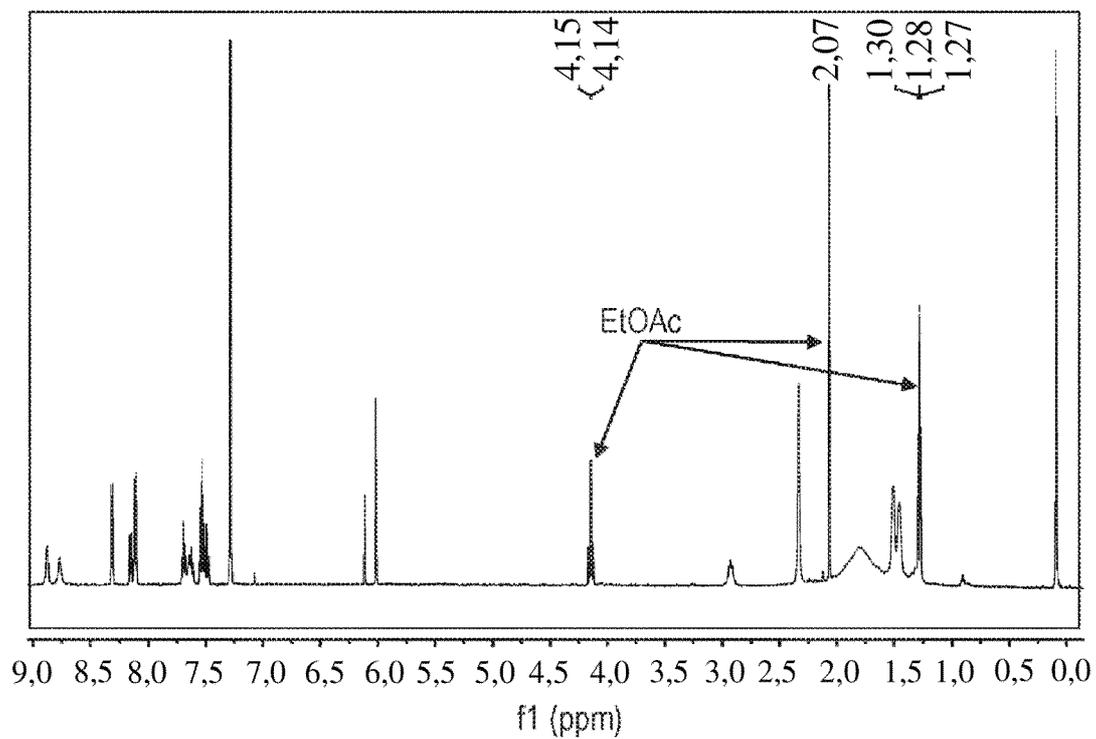


29/51

Фигура 5-11

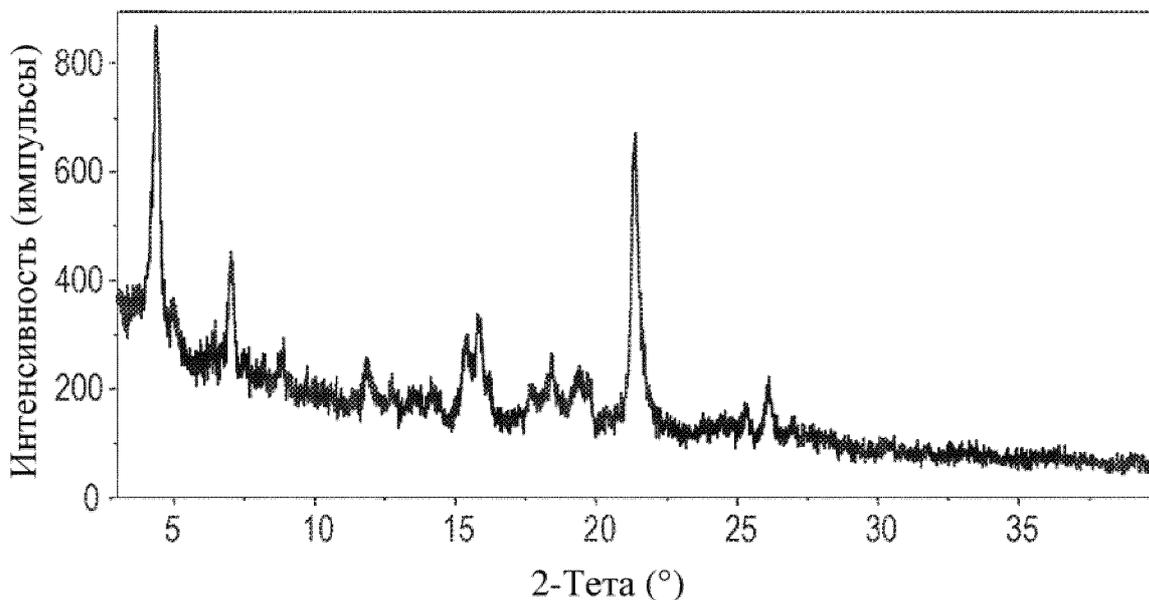


Фигура 5-12

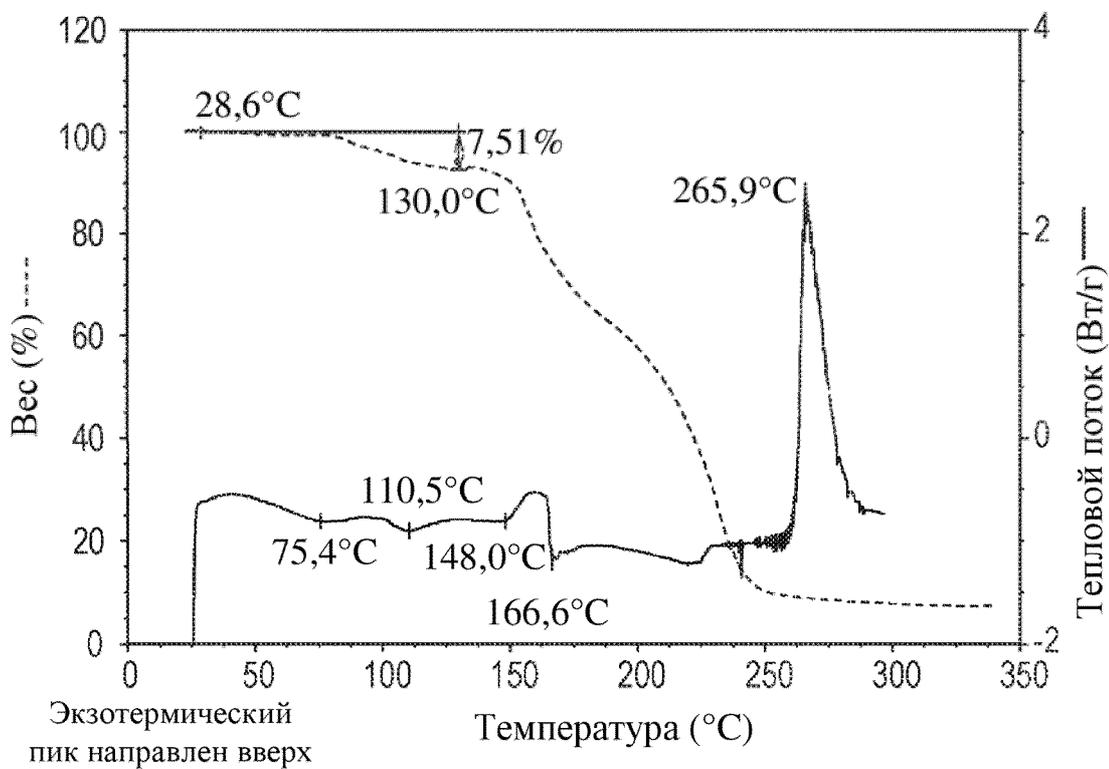


30/51

Фигура 5-13

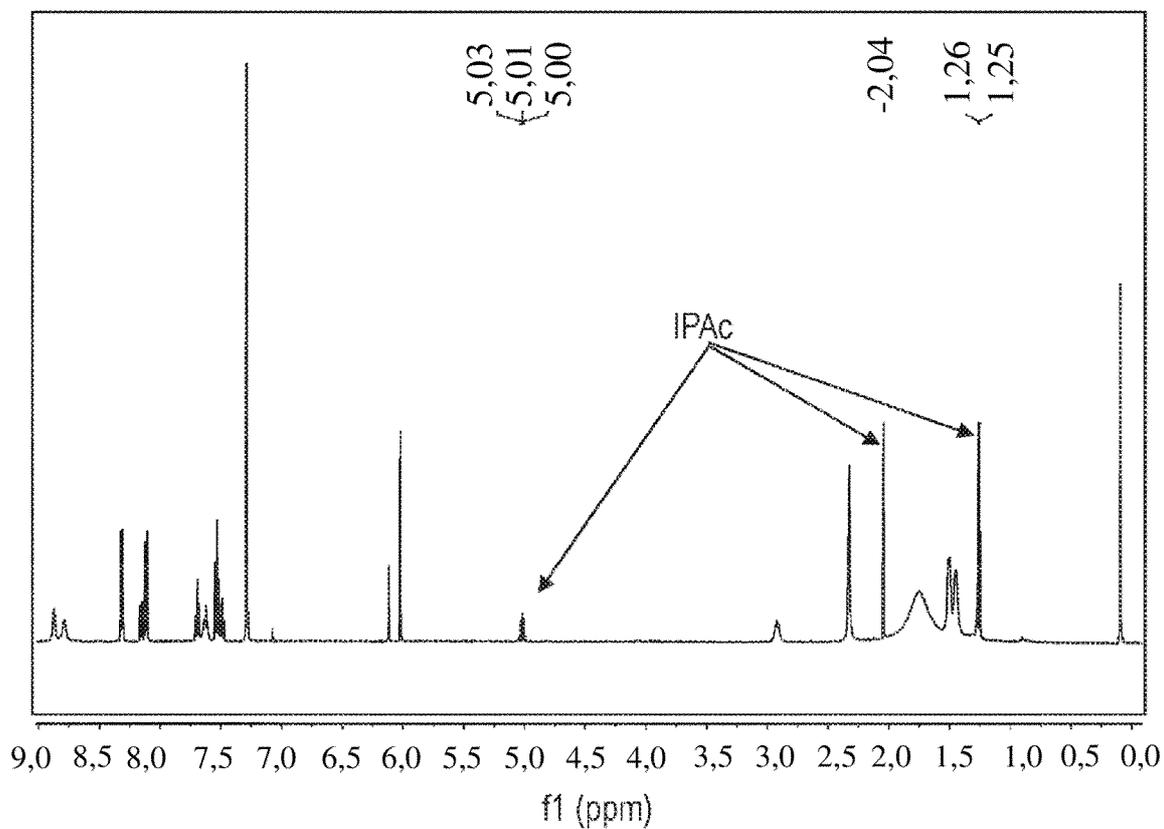


Фигура 5-14

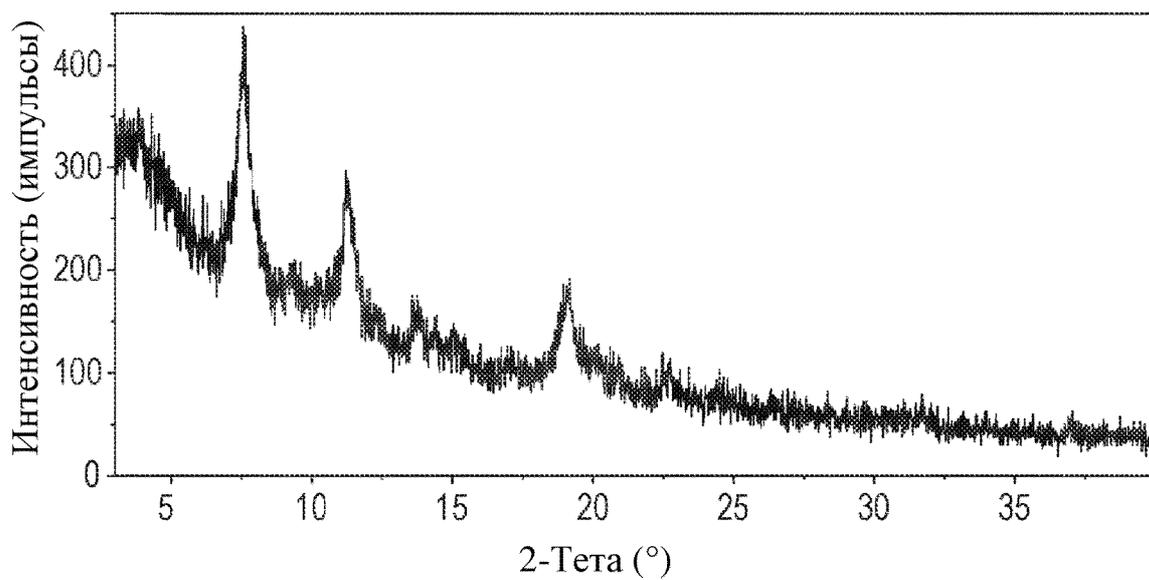


31/51

Фигура 5-15

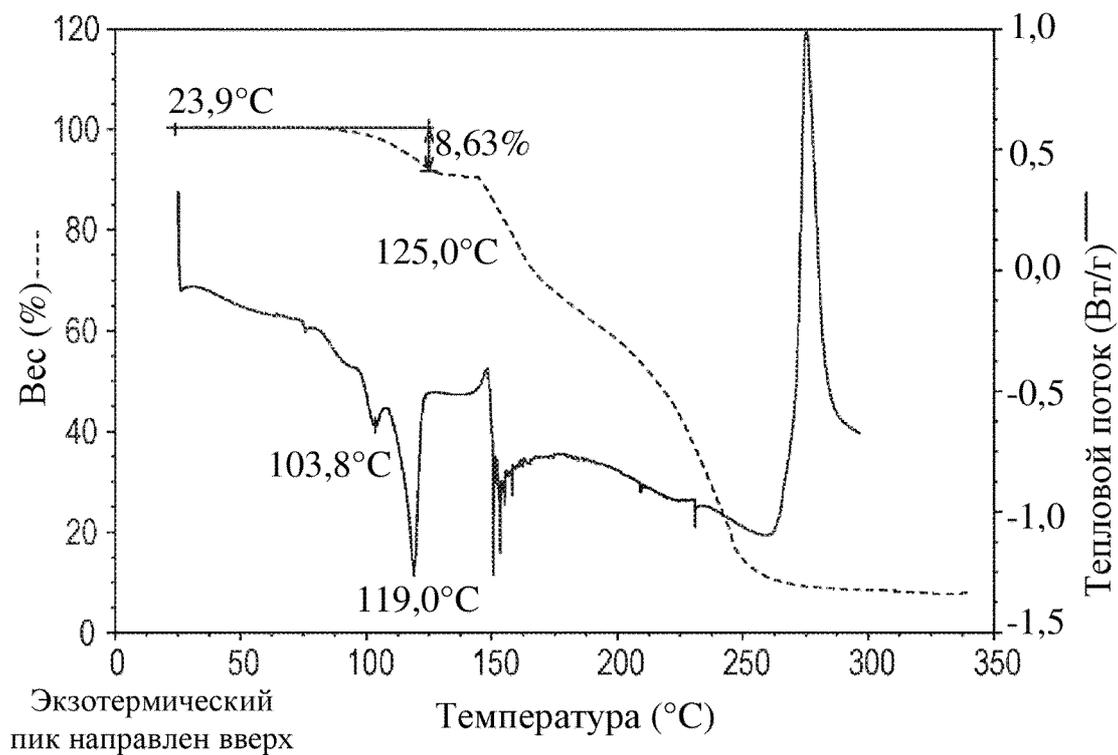


Фигура 5-16

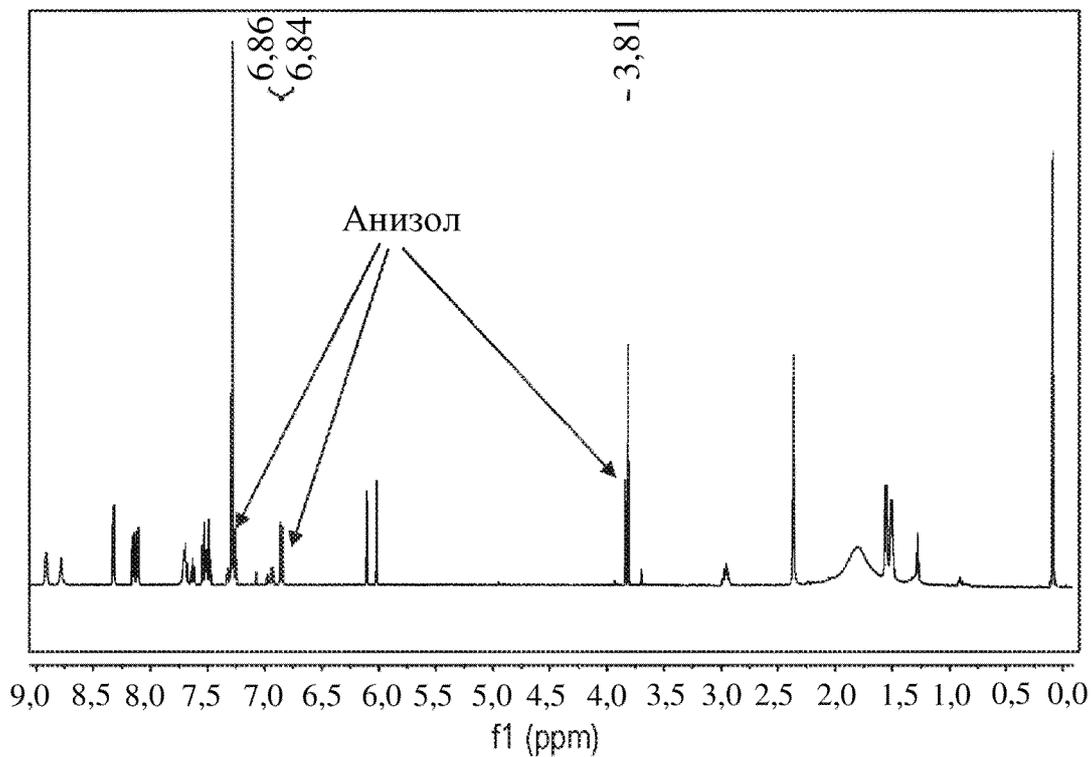


32/51

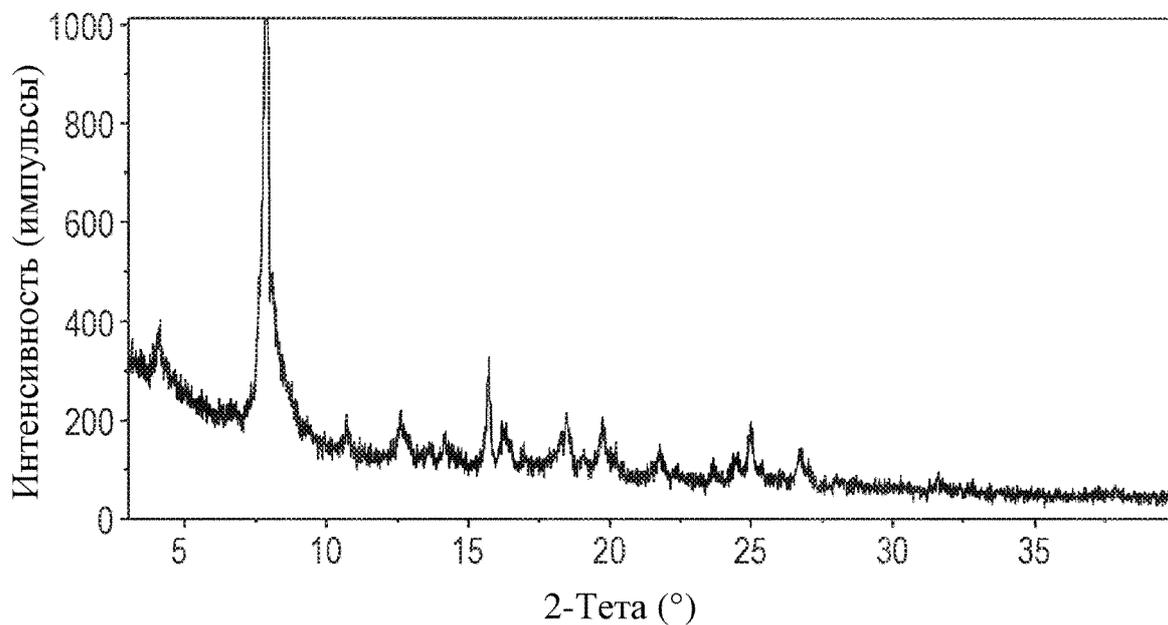
Фигура 5-17



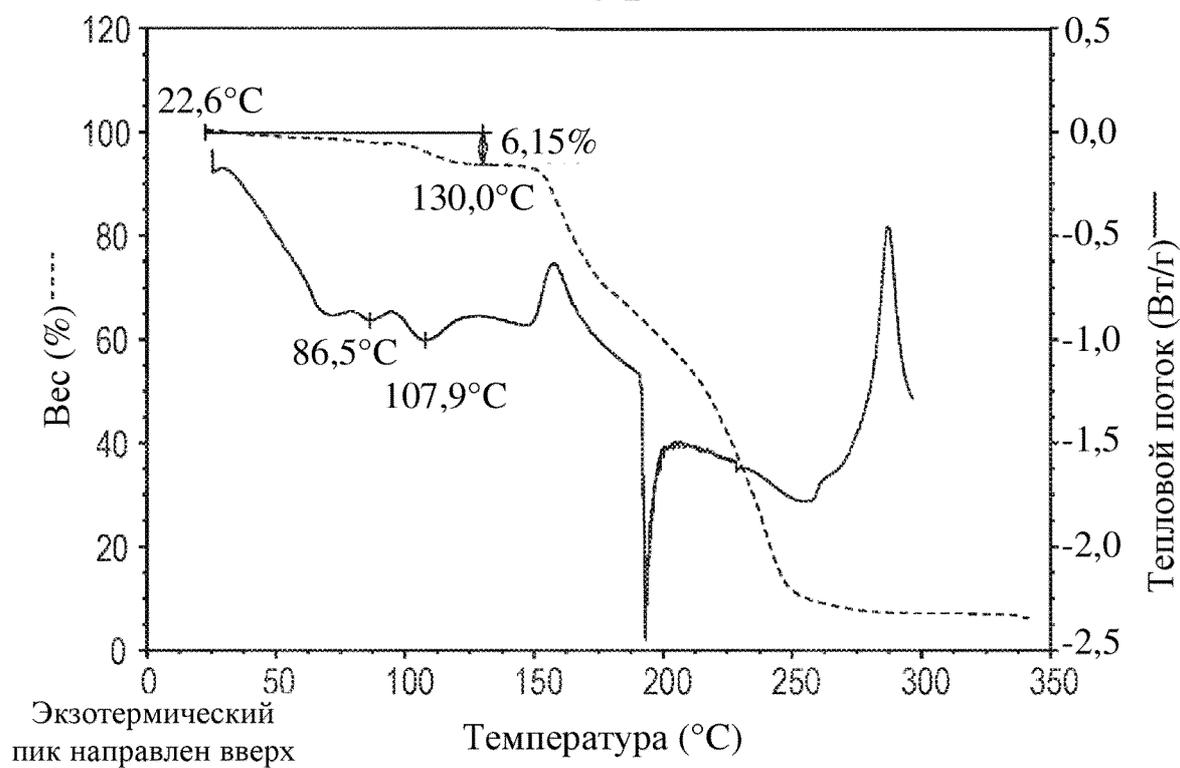
Фигура 5-18



Фигура 5-19

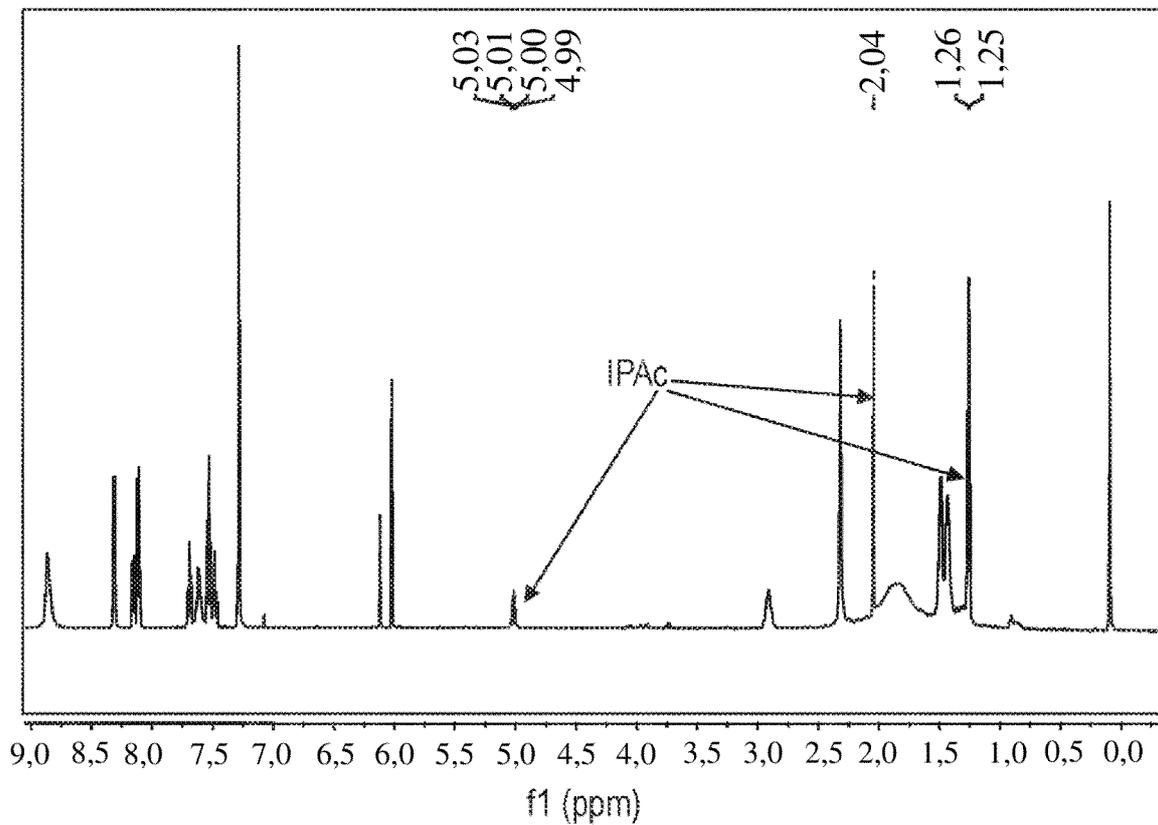


Фигура 5-20

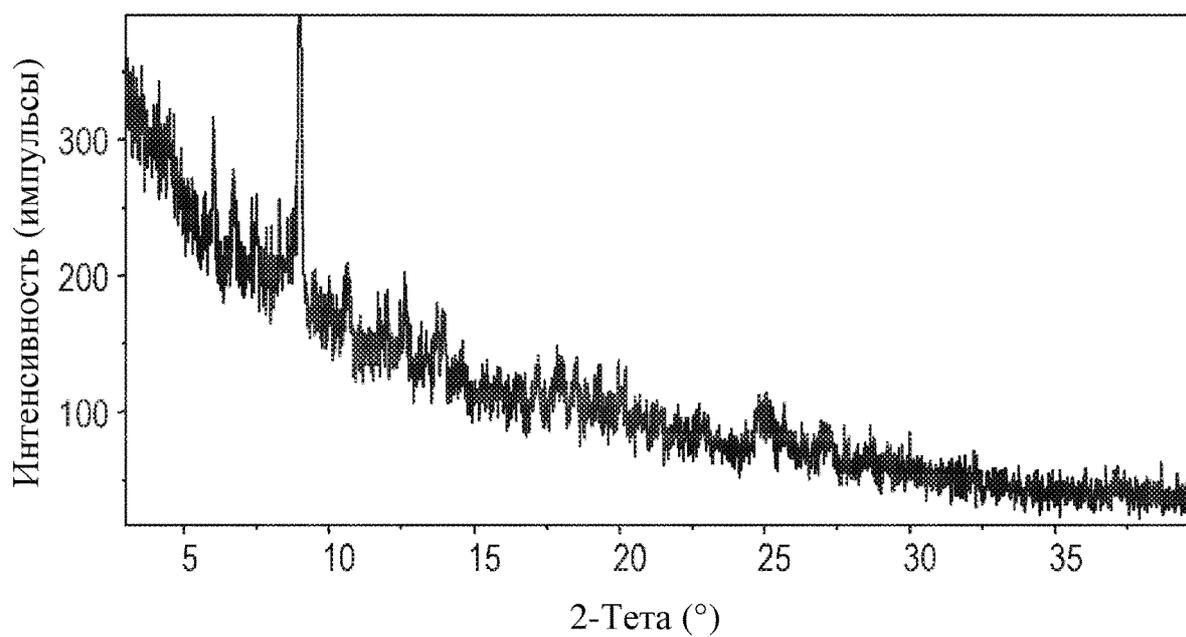


34/51

Фигура 5-21

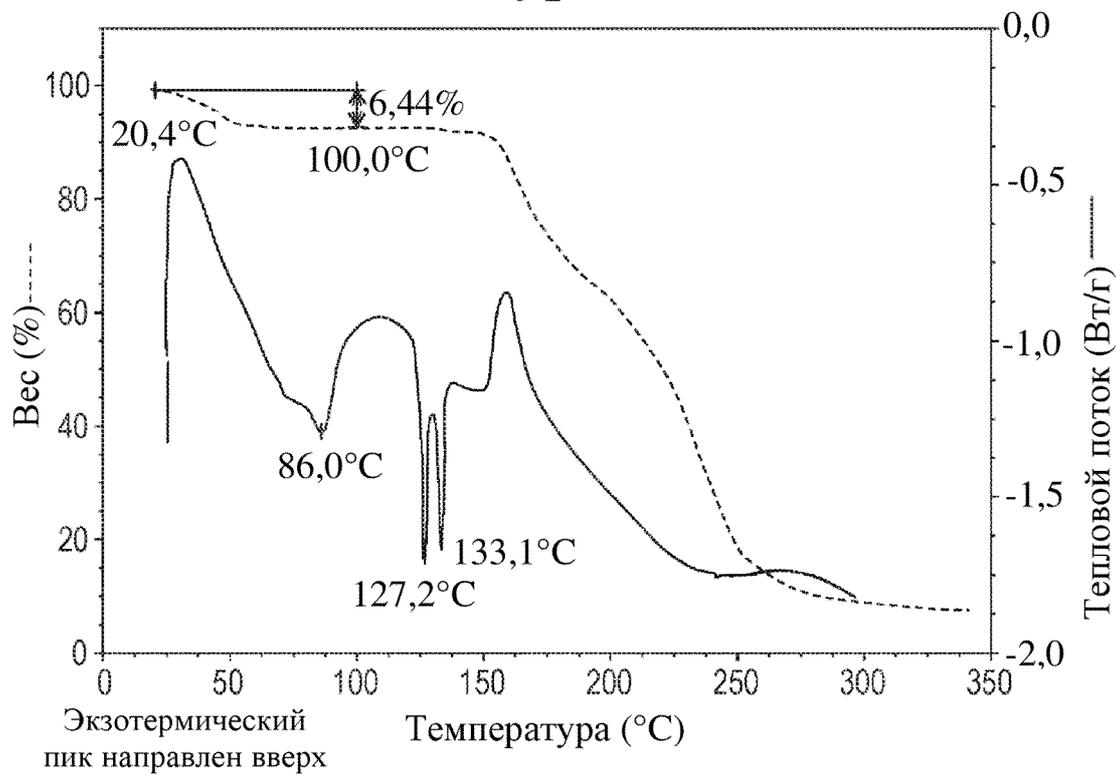


Фигура 5-22

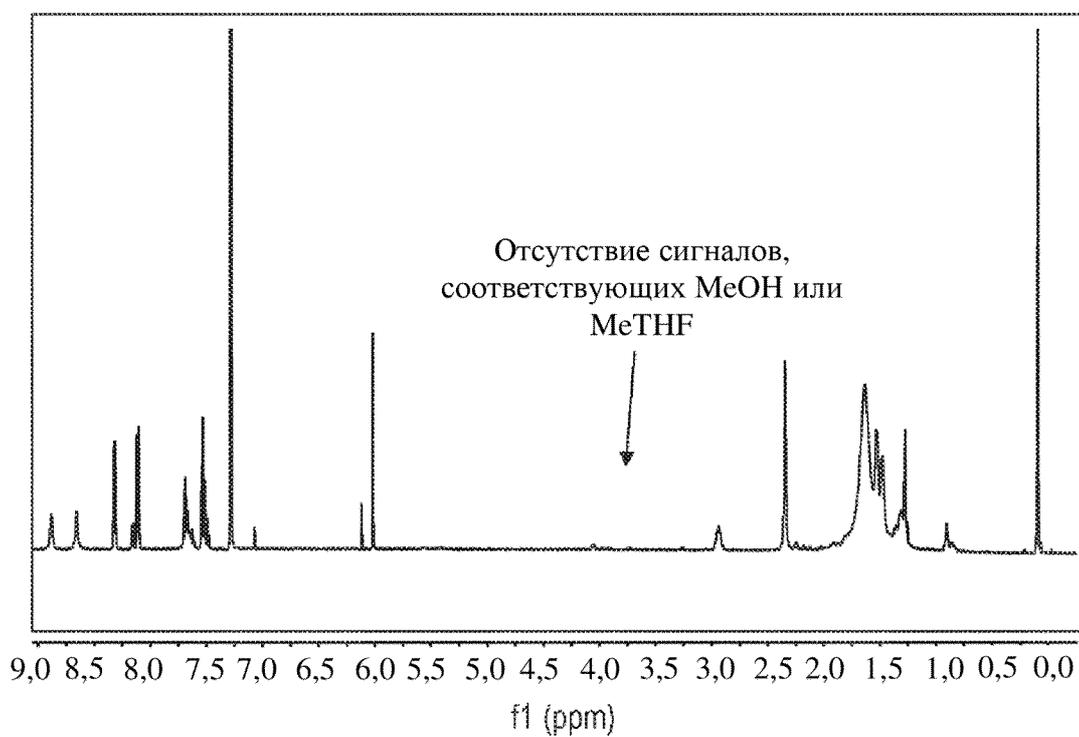


35/51

Фигура 5-23

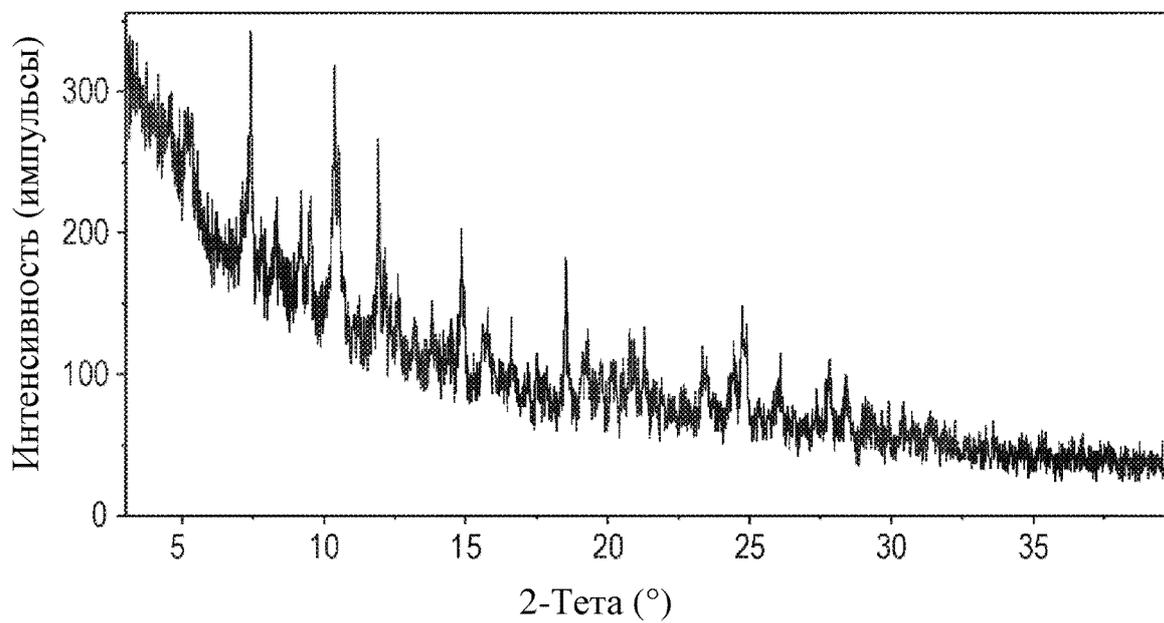


Фигура 5-24

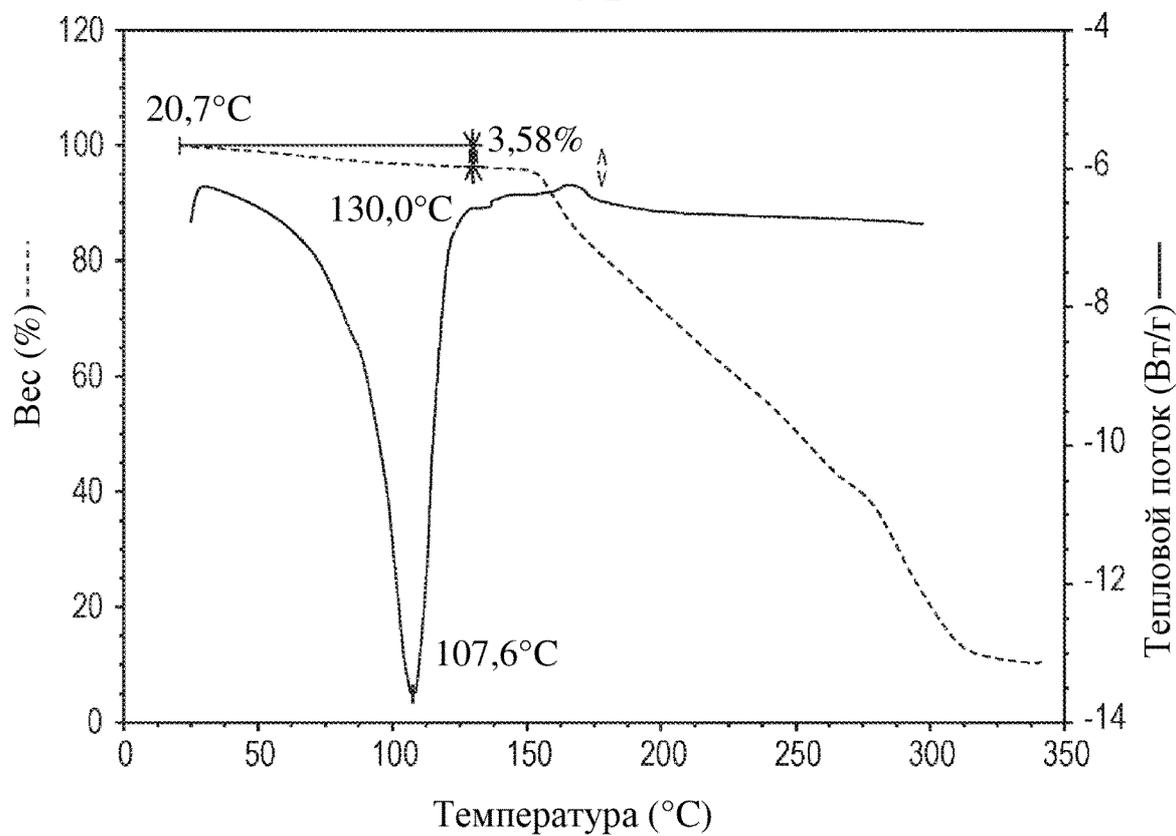


36/51

Фигура 5-25

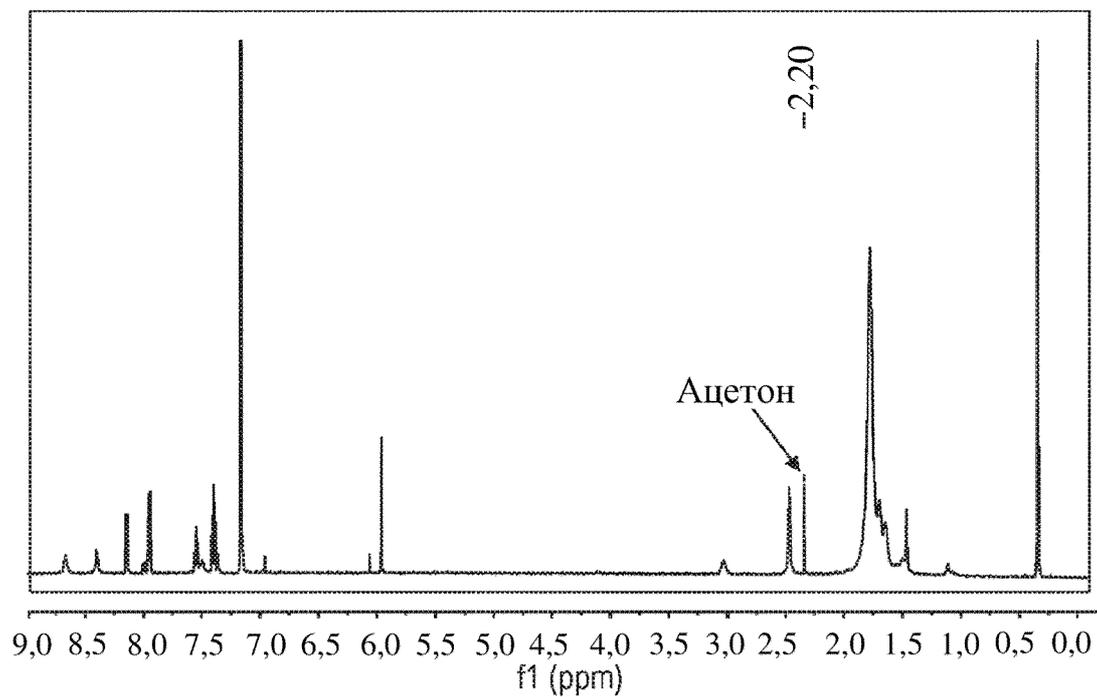


Фигура 5-26

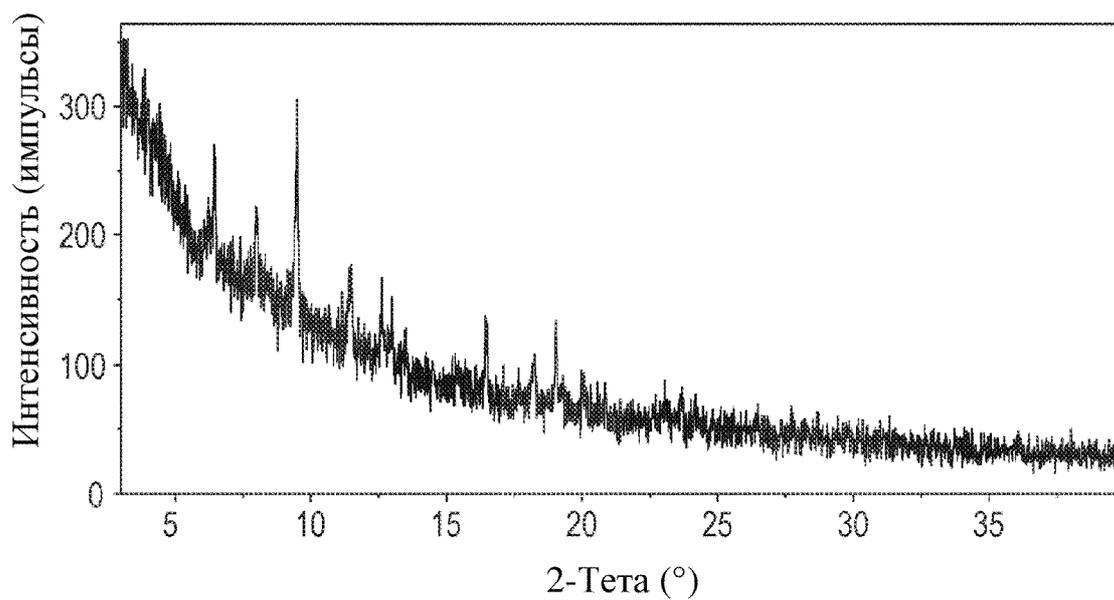


37/51

Фигура 5-27

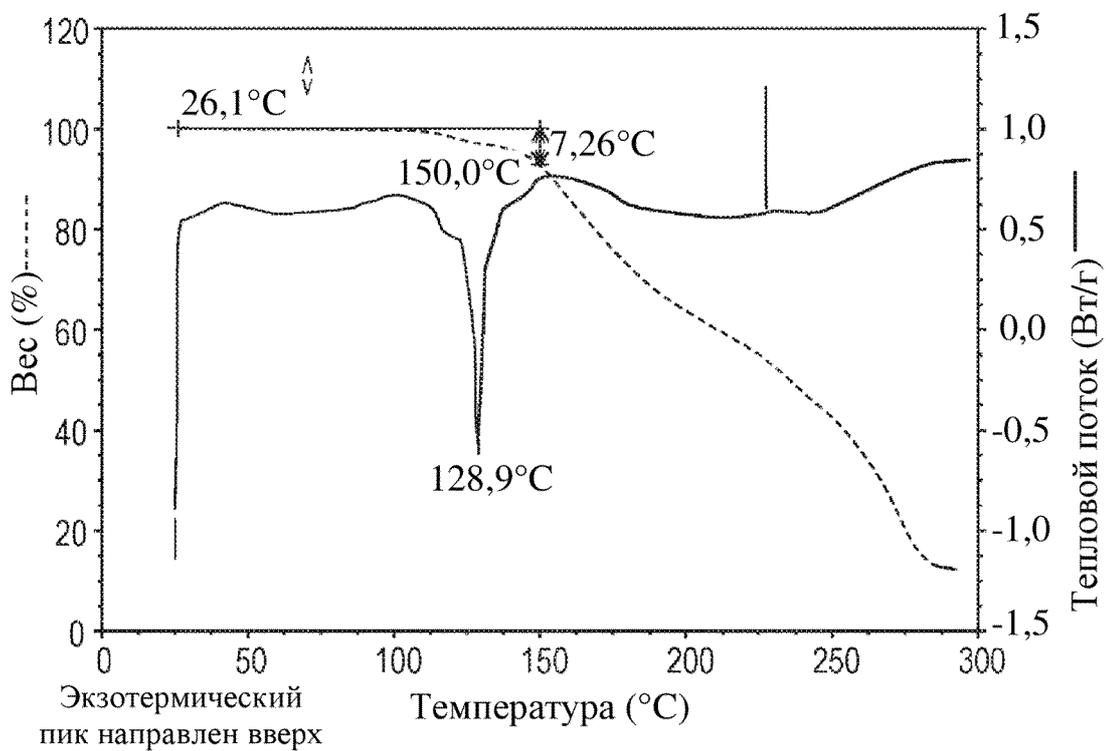


Фигура 5-28

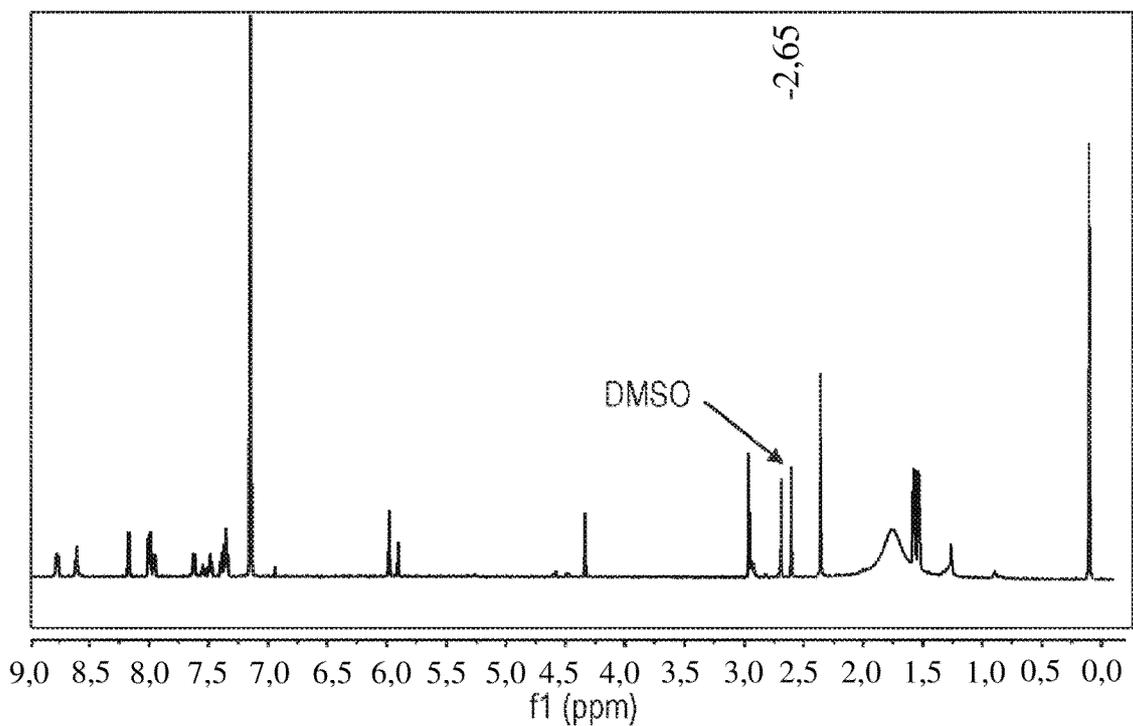


38/51

Фигура 5-29

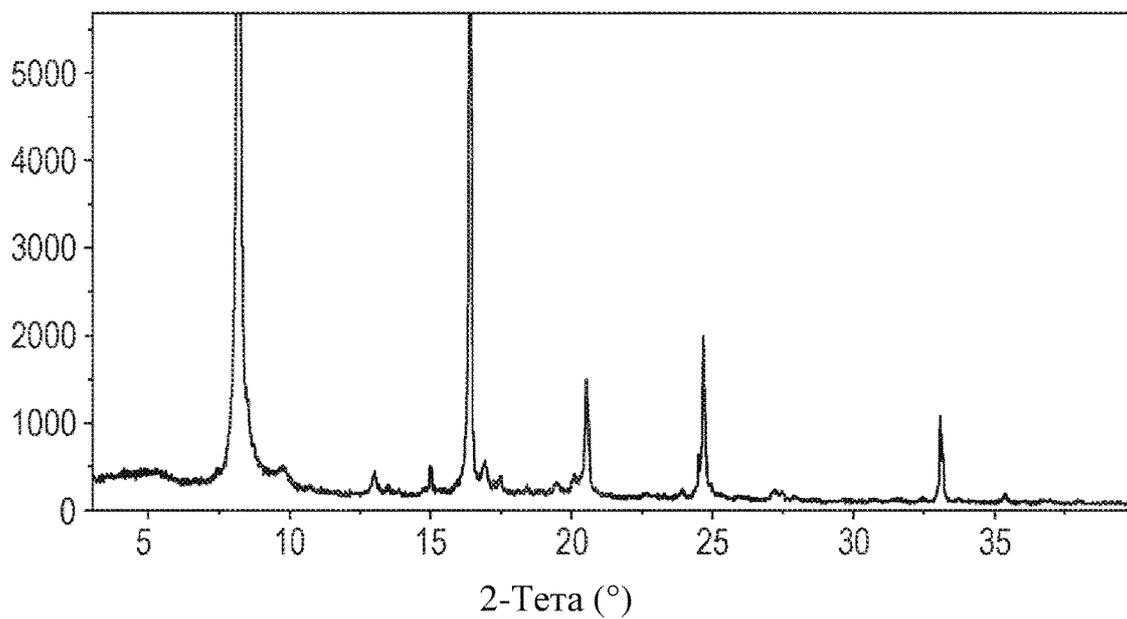


Фигура 5-30

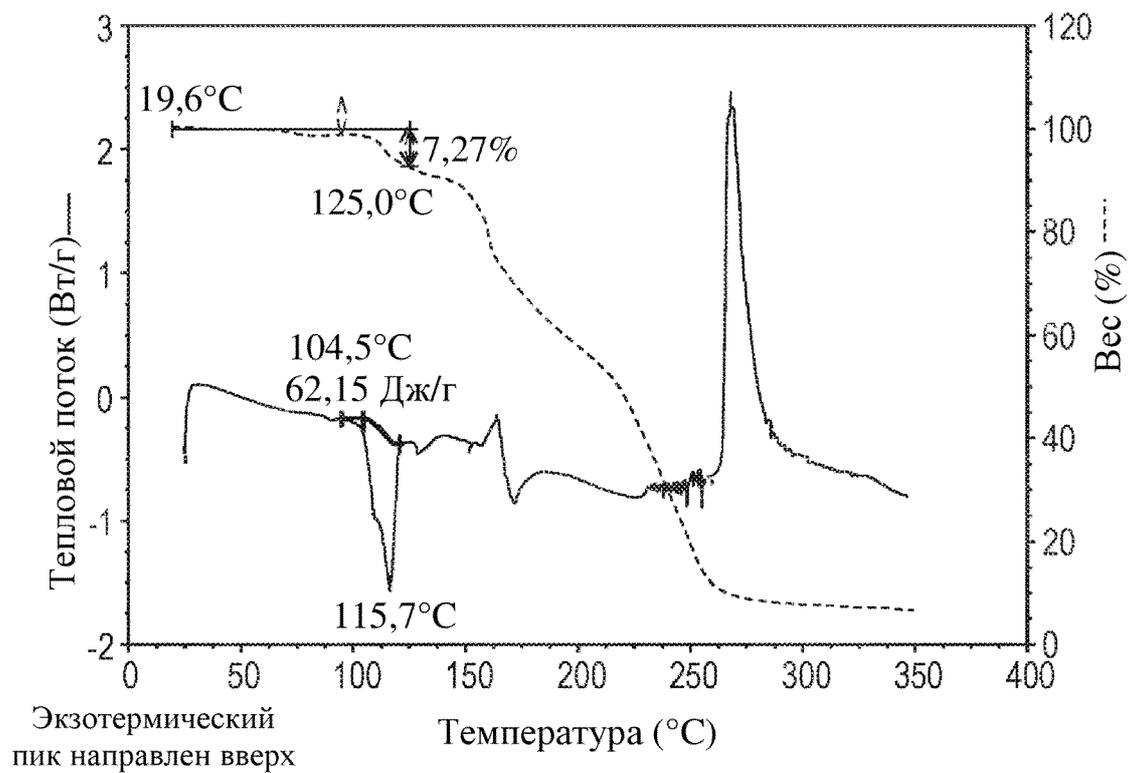


39/51

Фигура 5-31

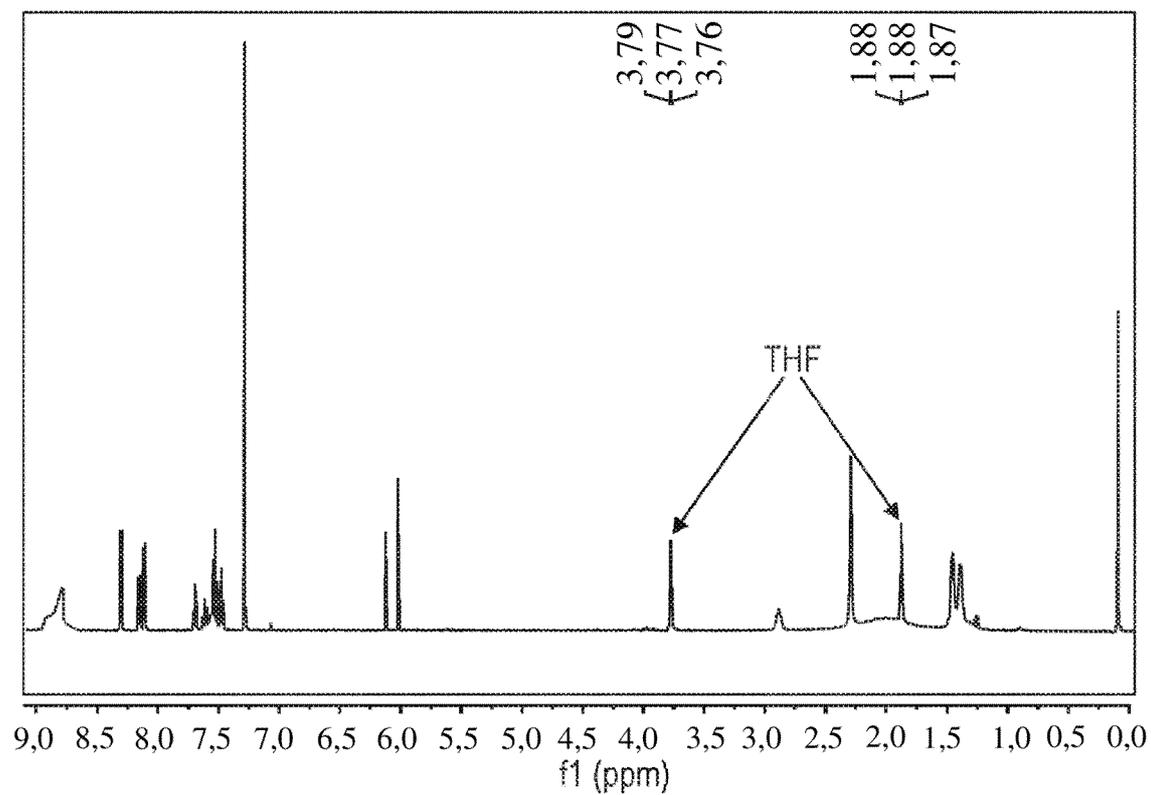


Фигура 5-32

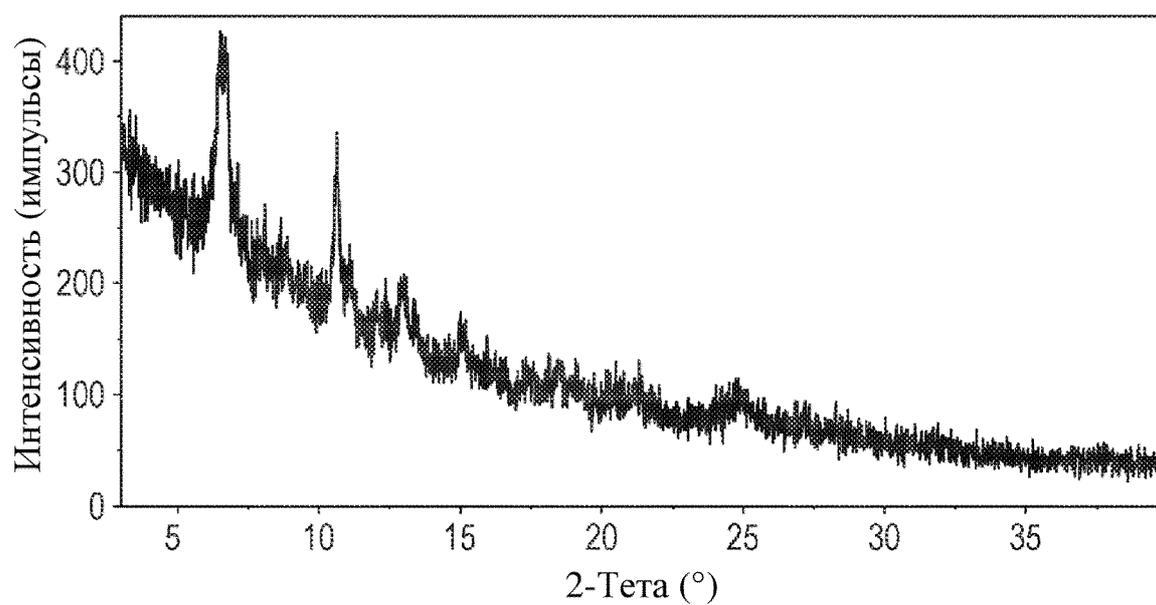


40/51

Фигура 5-33

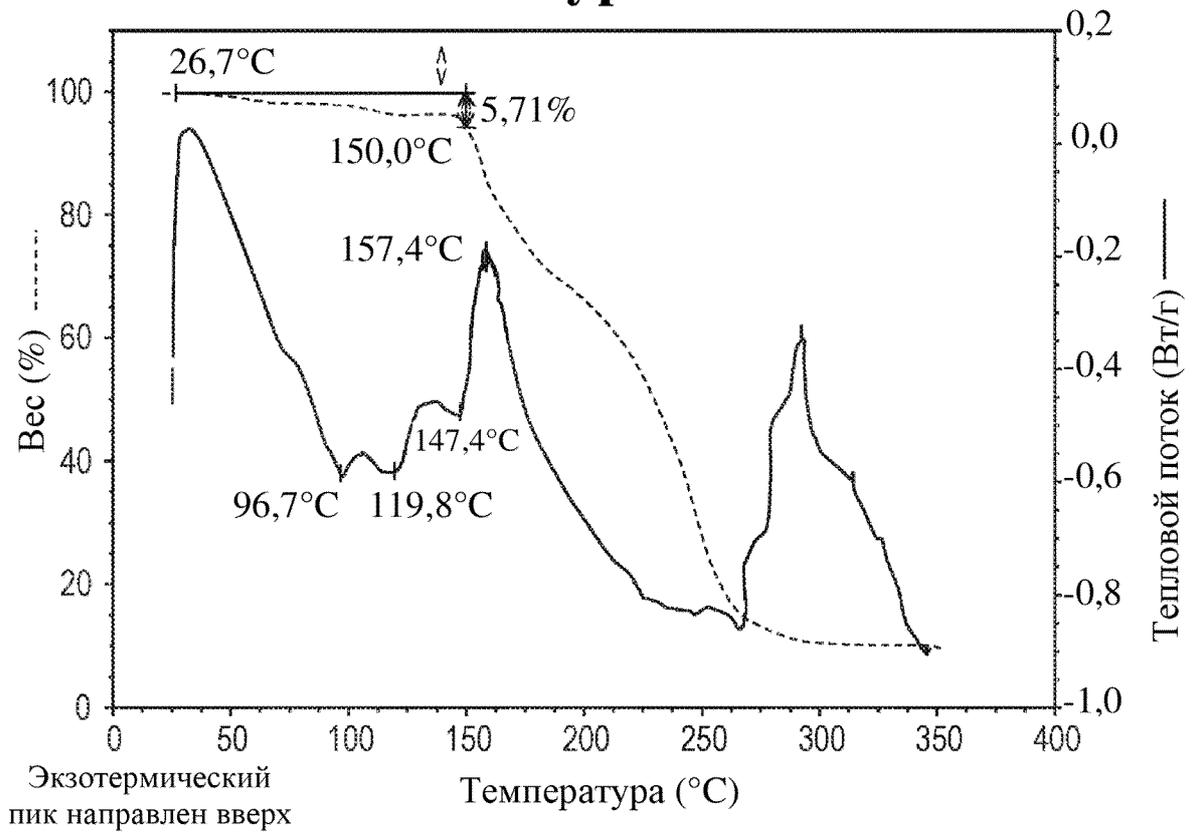


Фигура 5-34

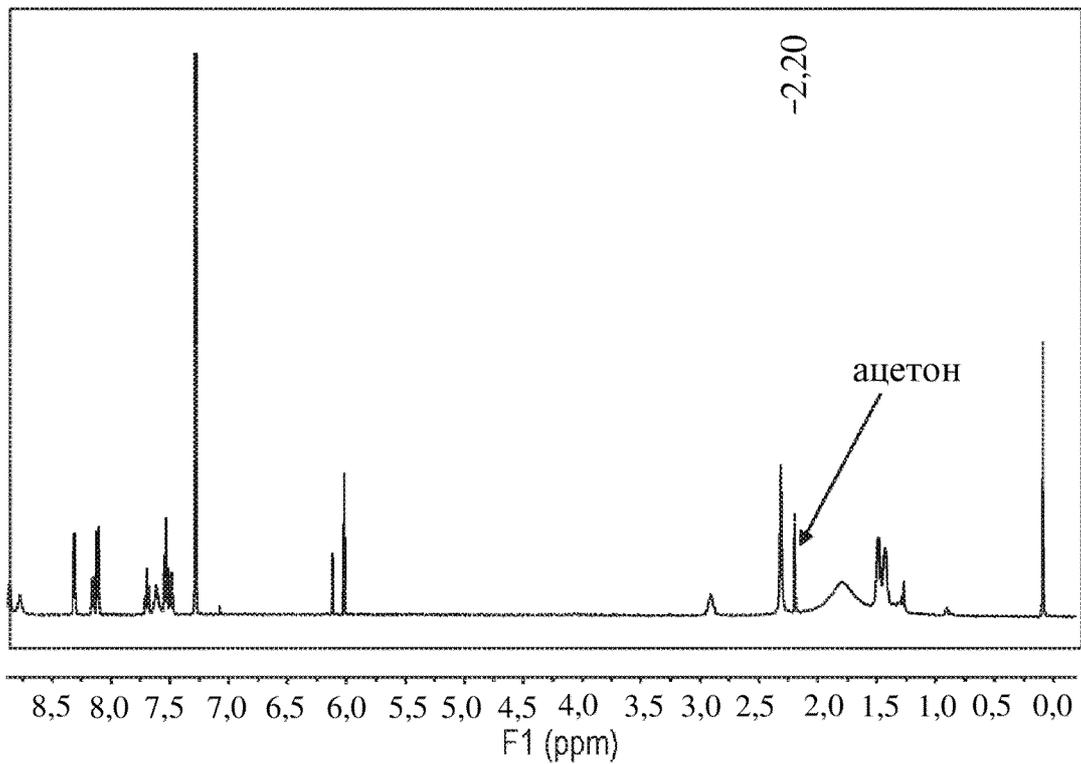


41/51

Фигура 5-35

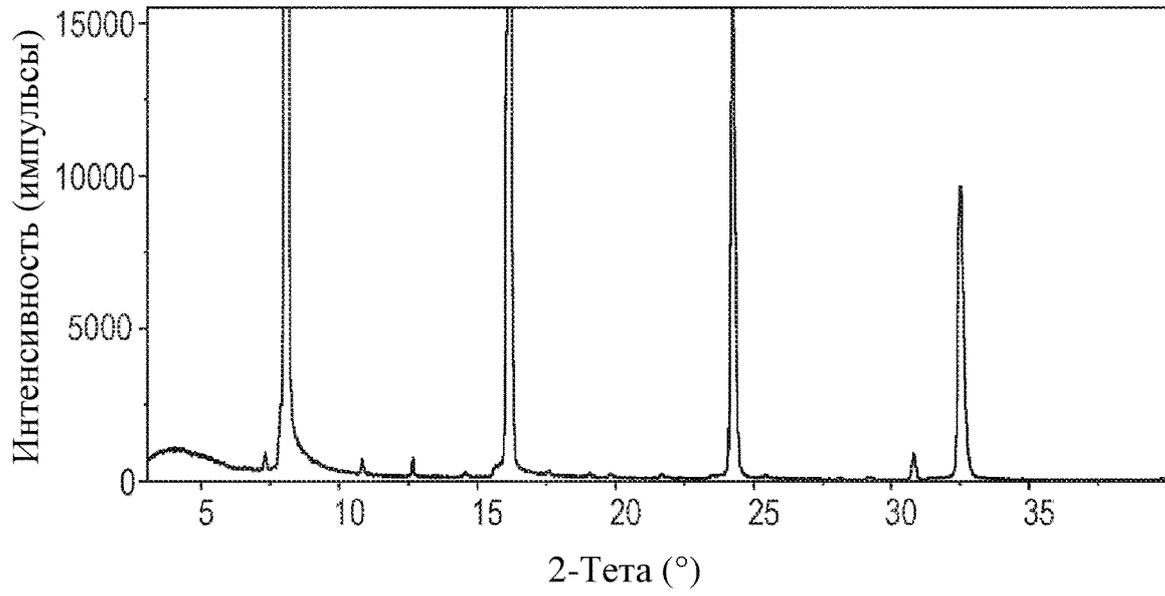


Фигура 5-36

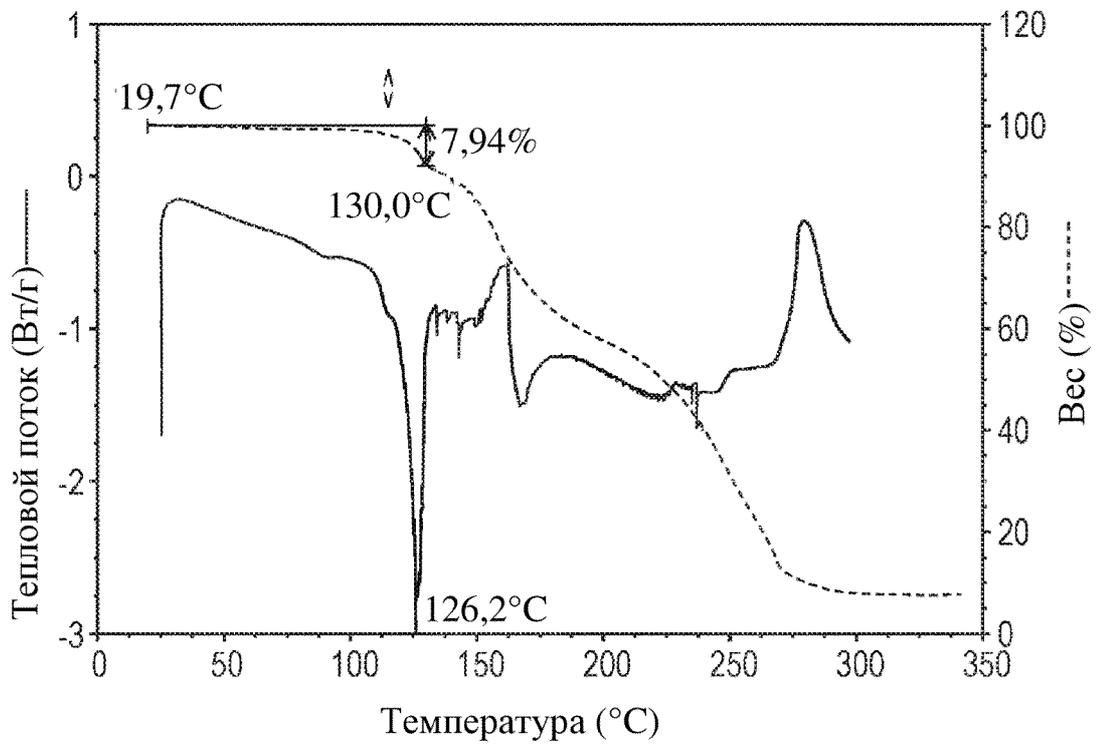


42/51

Фигура 5-37

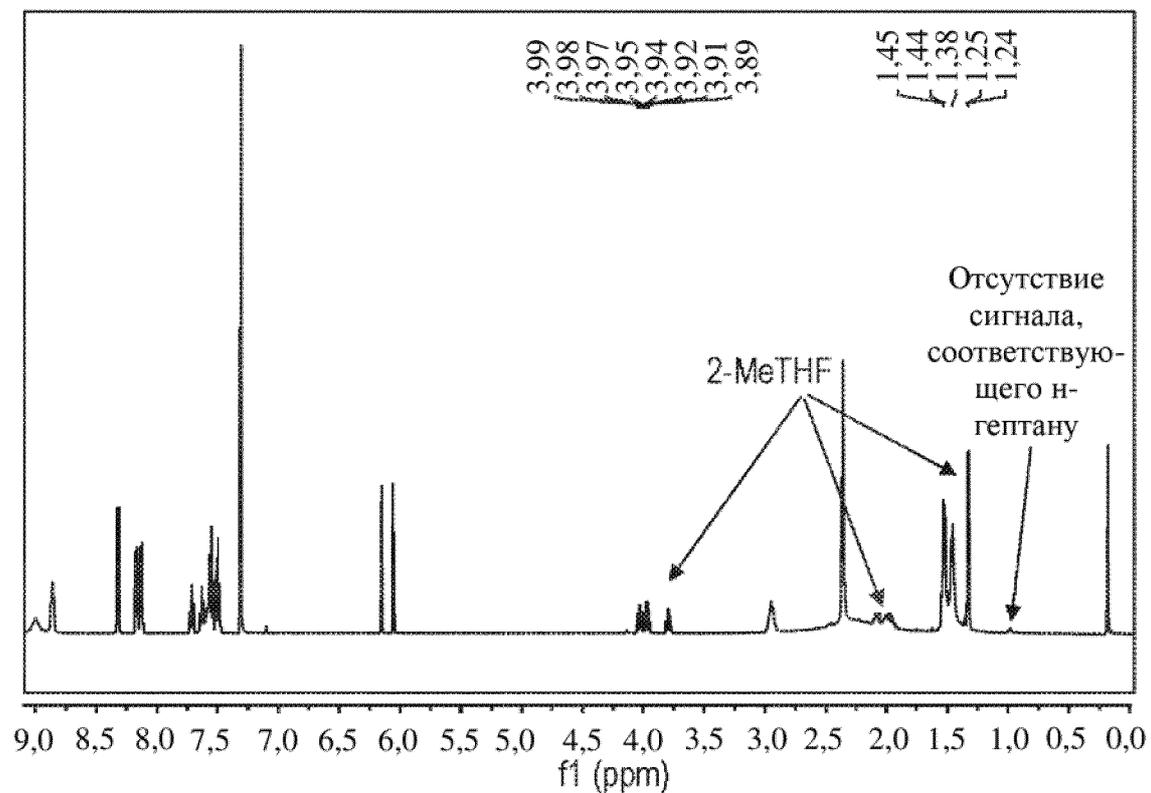


Фигура 5-38

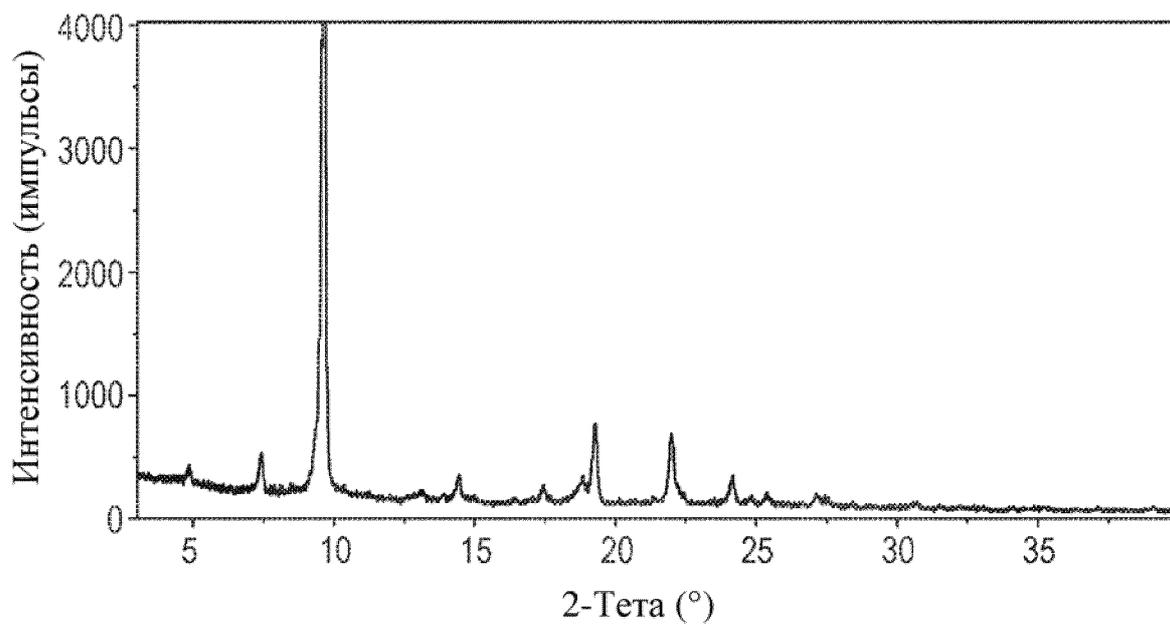


43/51

Фигура 5-39

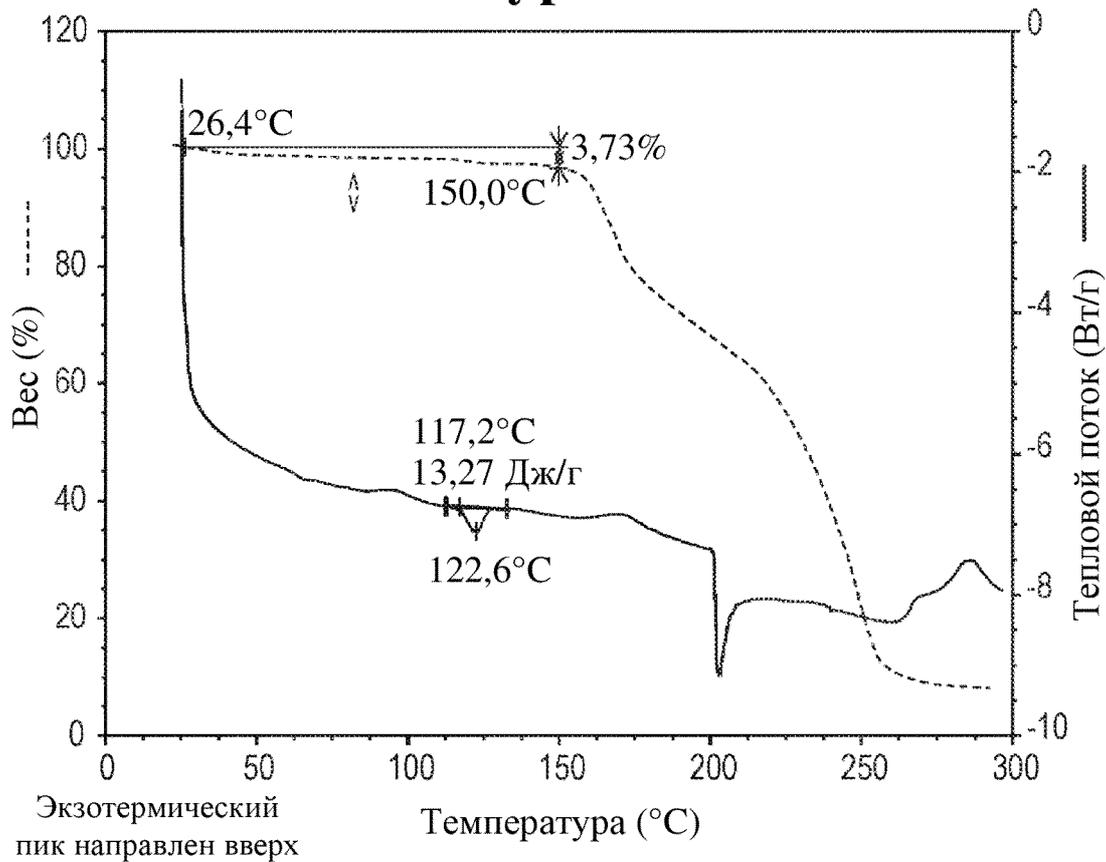


Фигура 5-40

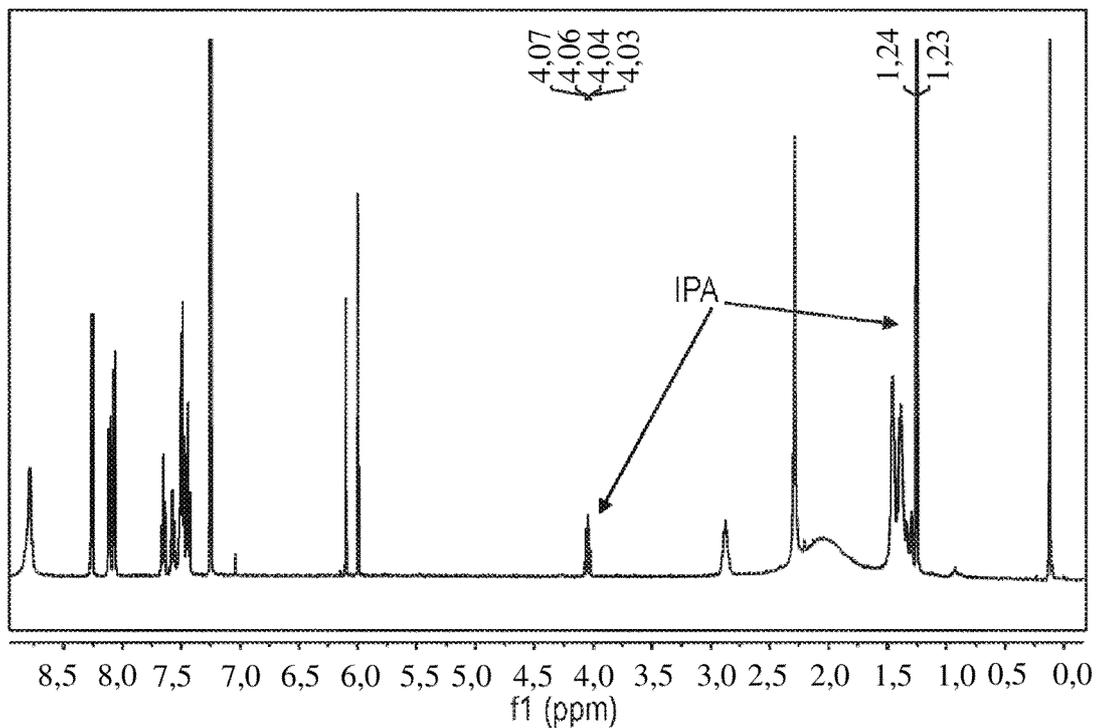


44/51

Фигура 5-41

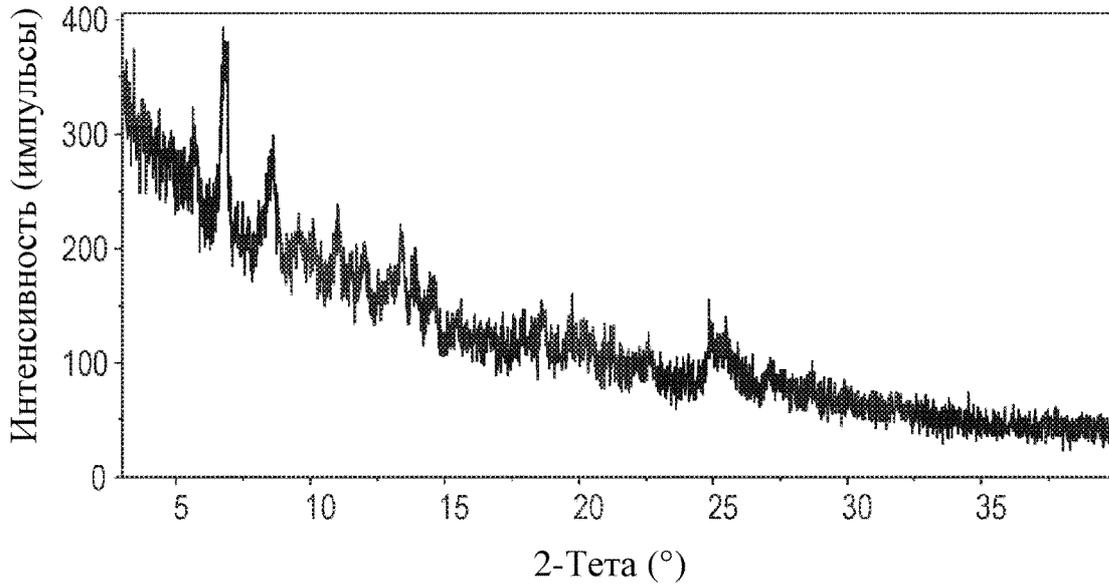


Фигура 5-42

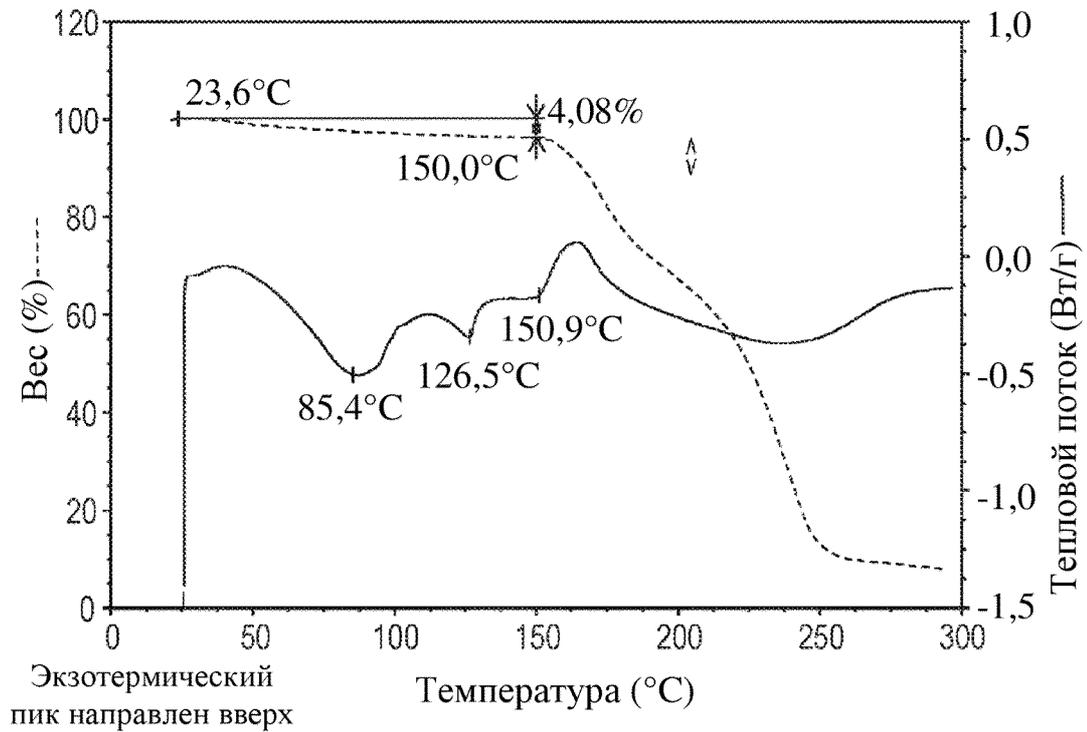


45/51

Фигура 5-43

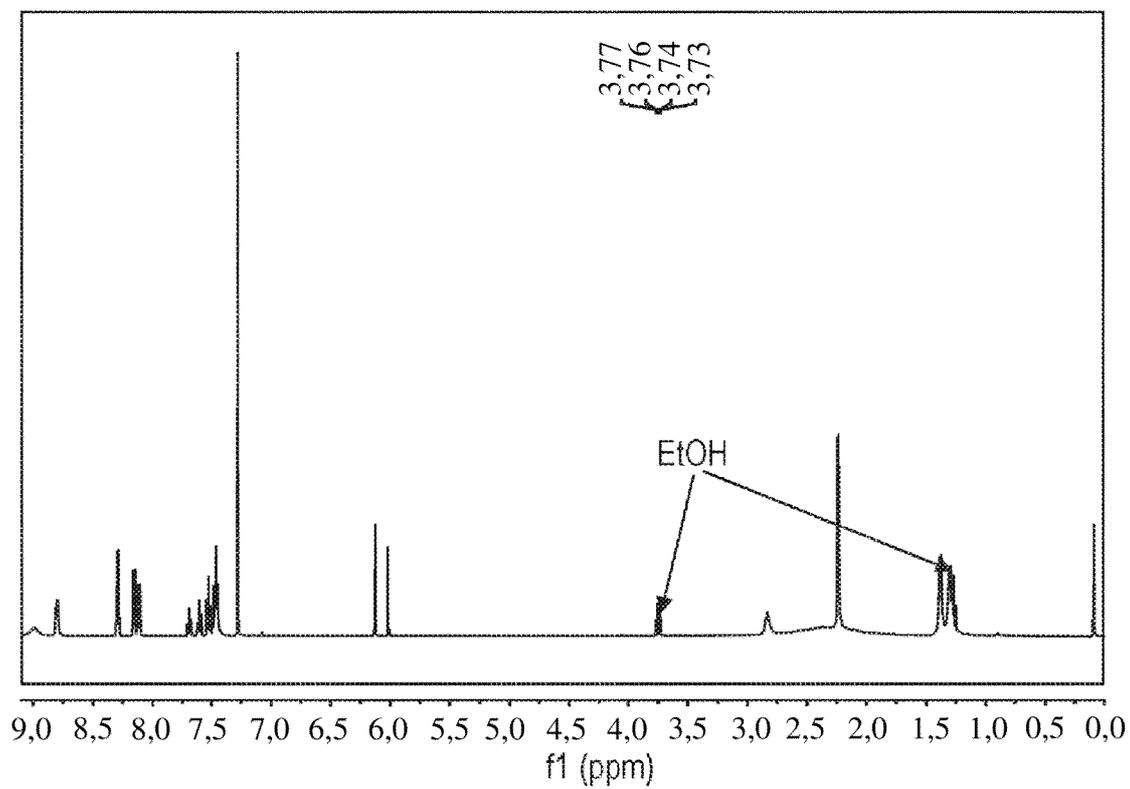


Фигура 5-44

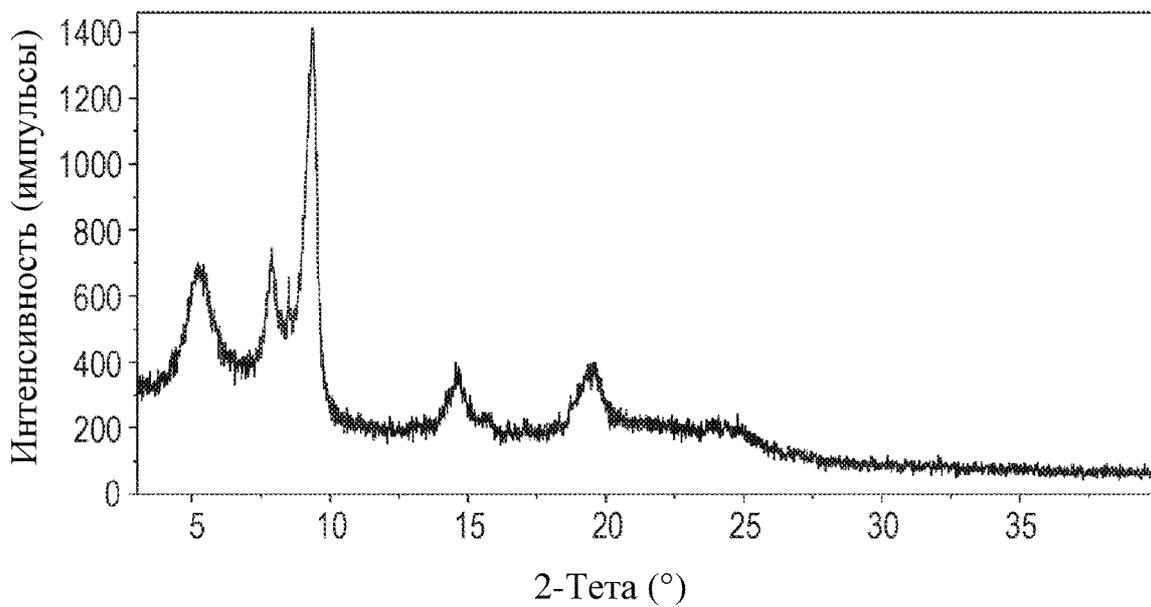


46/51

Фигура 5-45

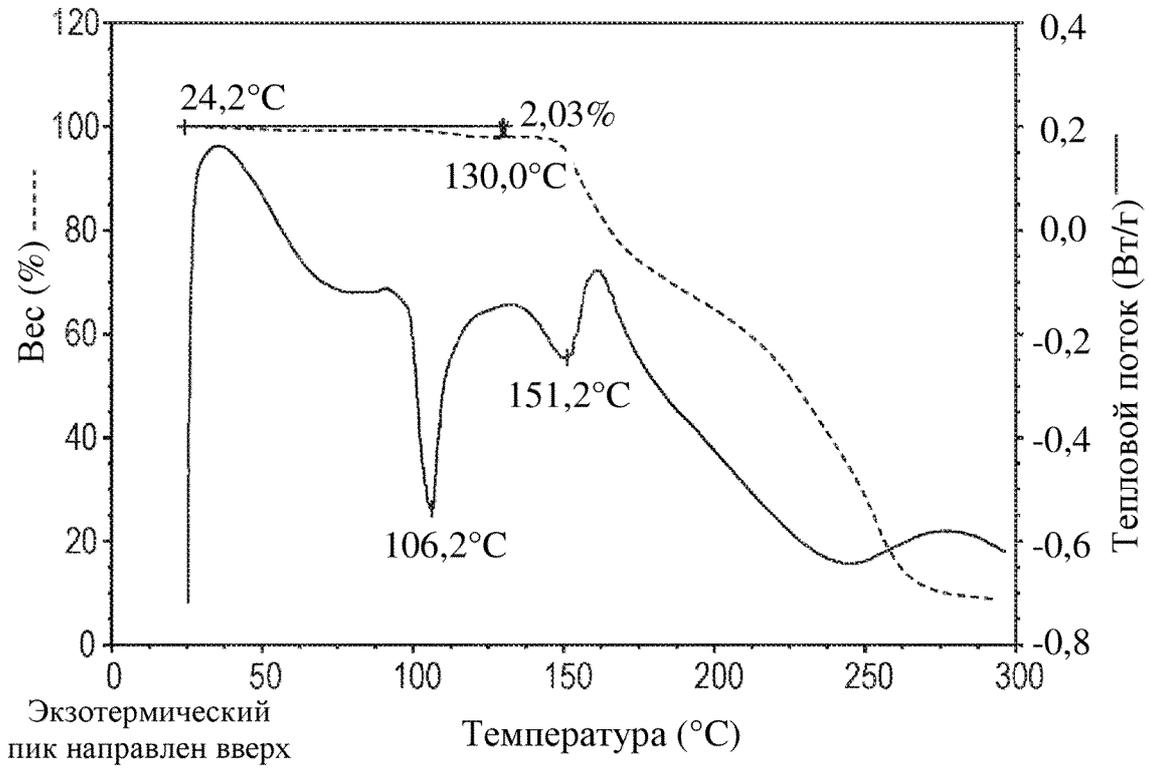


Фигура 5-46

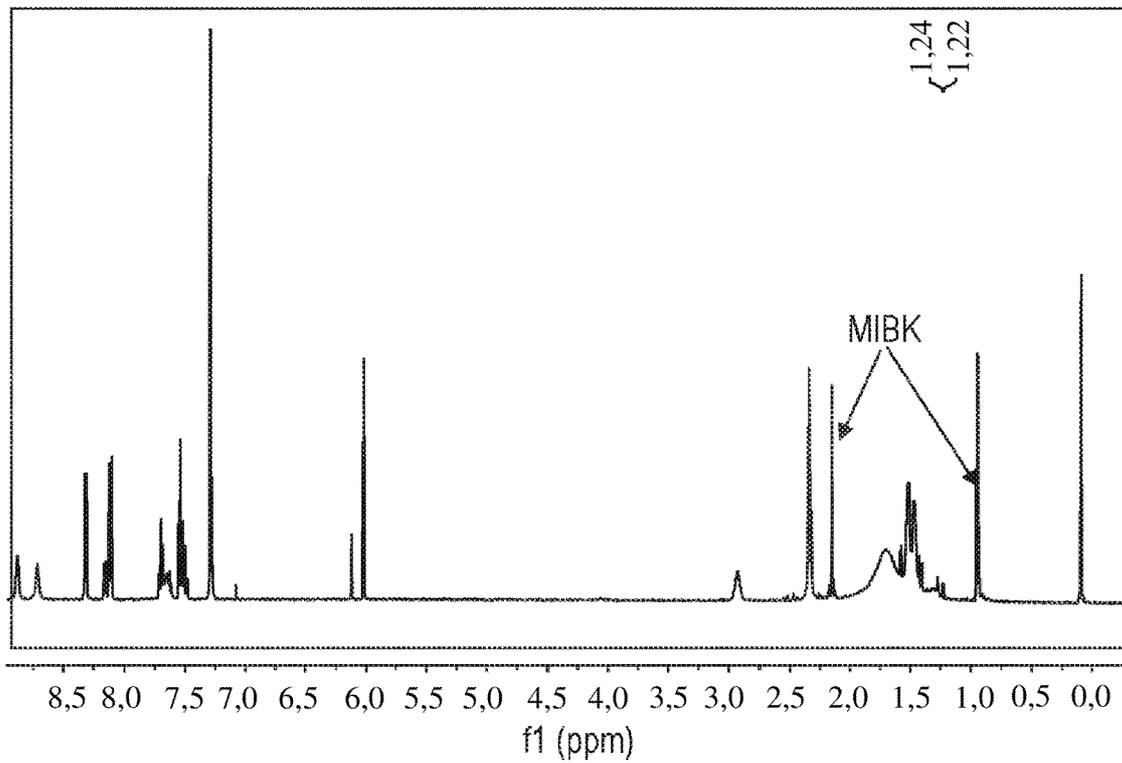


47/51

Фигура 5-47

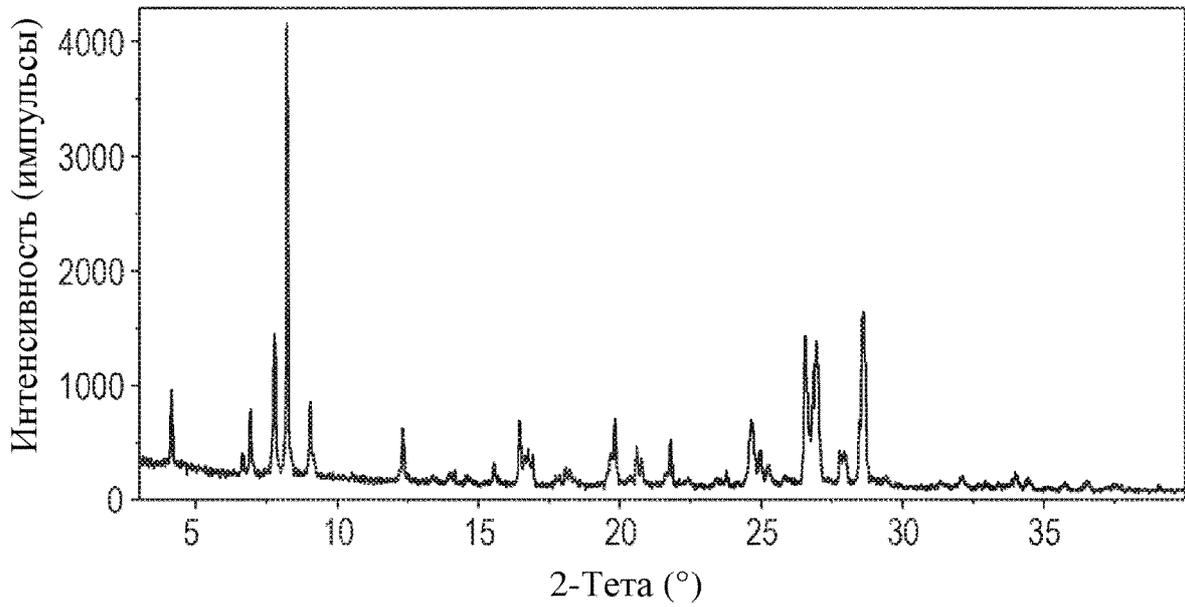


Фигура 5-48

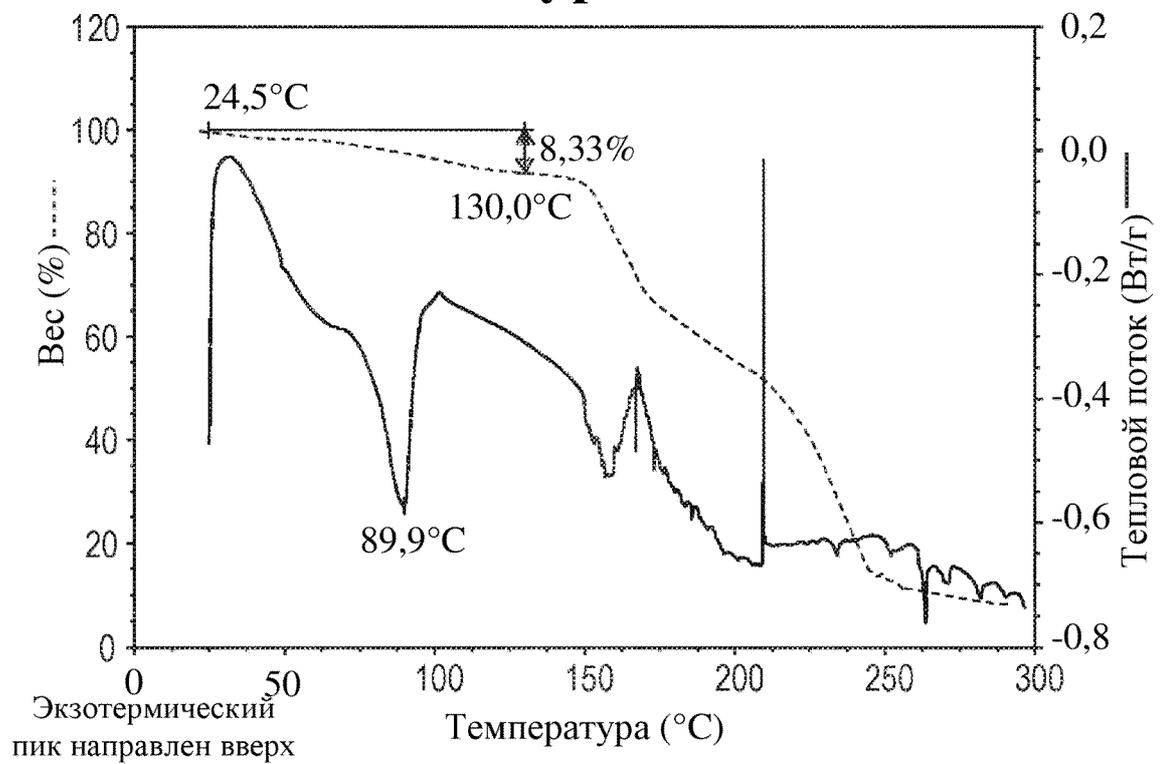


48/51

Фигура 5-49

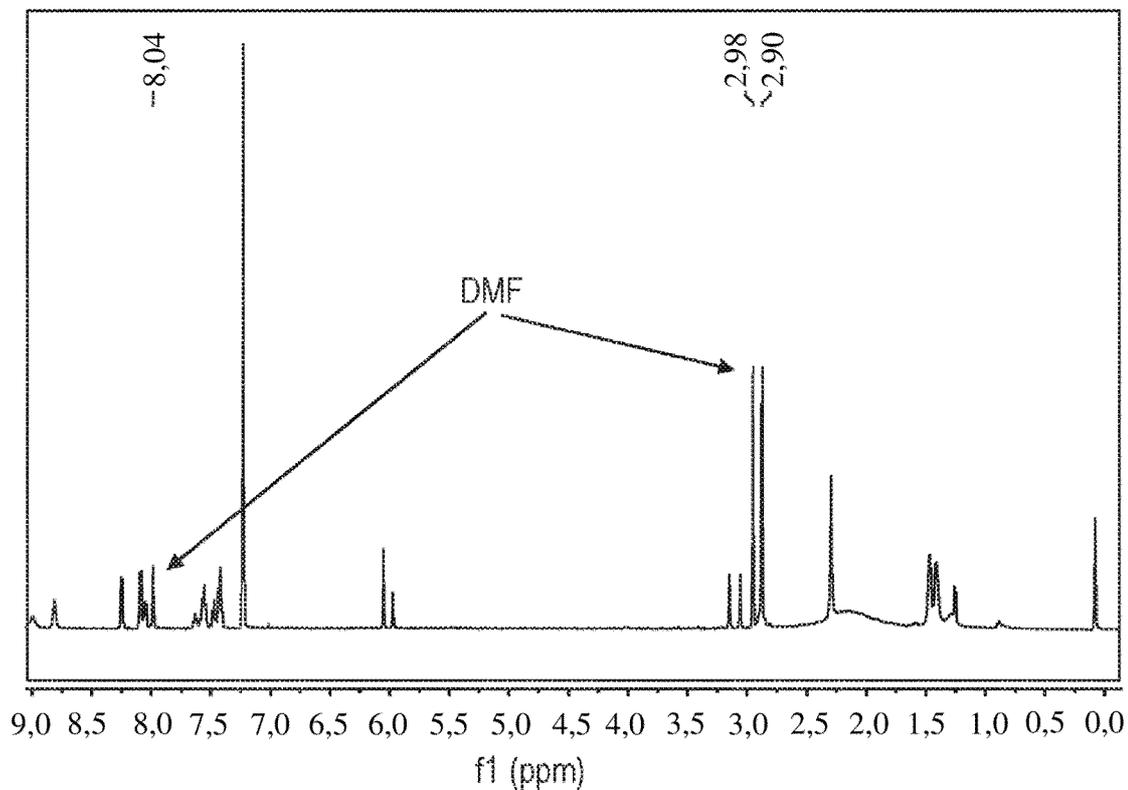


Фигура 5-50

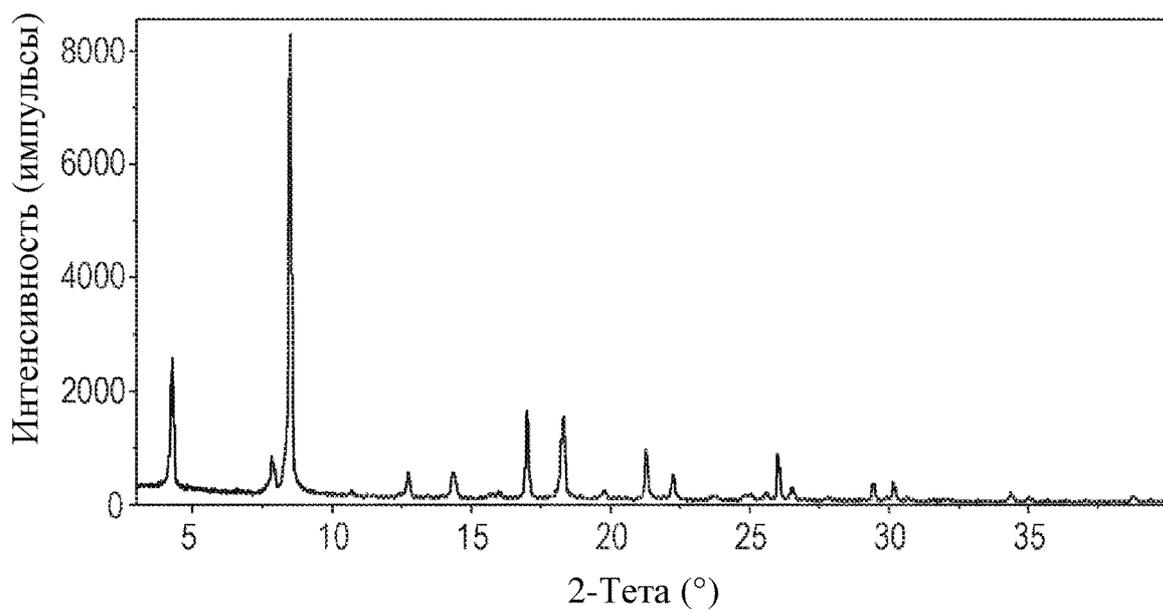


49/51

Фигура 5-51

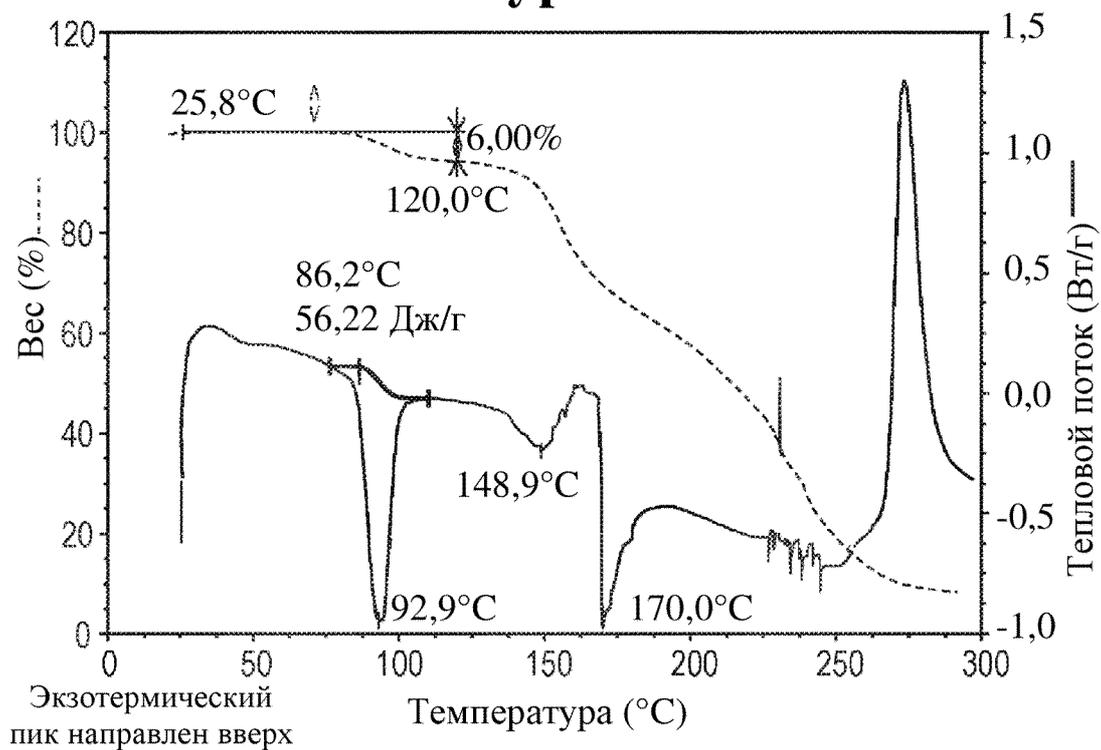


Фигура 5-52

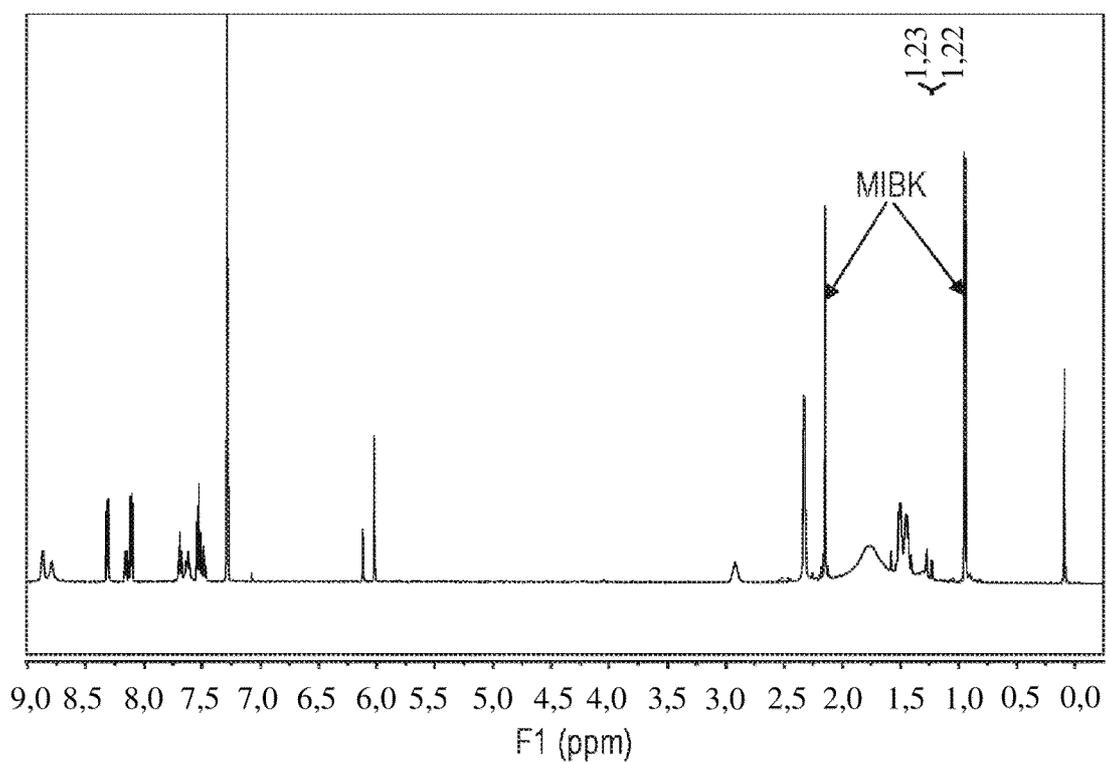


50/51

Фигура 5-53

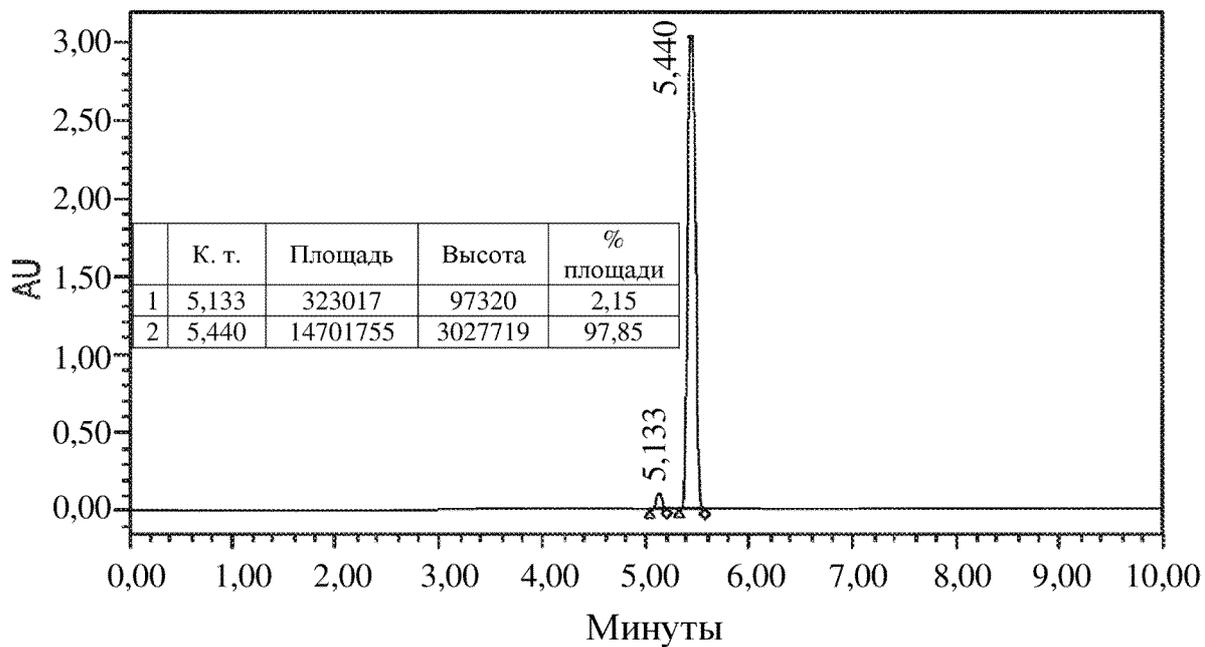


Фигура 5-54

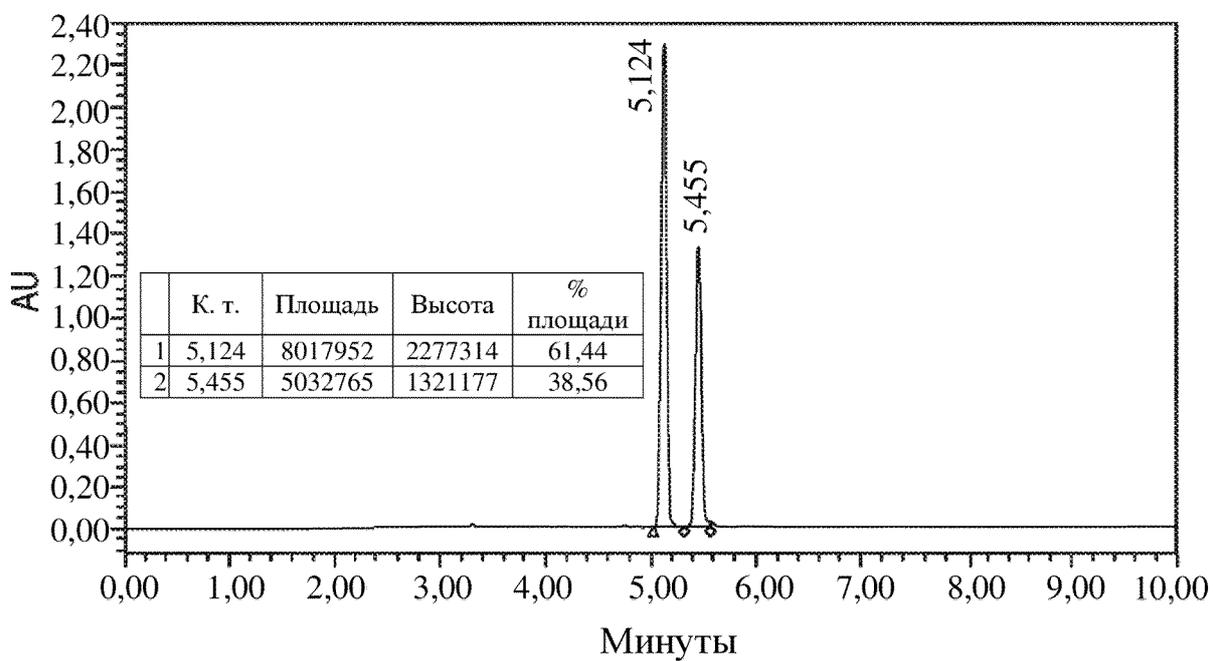


51/51

Фигура 6-1



Фигура 6-2



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202392585**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

C07D 471/04 (2006.01)

СПК:

C07D 471/04**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

C07D 401/04, 401/14, 471/04, 471/12

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys, Яндекс Патенты.**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

| Категория* | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № |
|------------|--|----------------------|
| A | EA 201690752 A1 (АРАКСИС ФАРМА ЛЛК) 2016-07-29 примеры 122, 277, 353, 370, формула | 1-19 |
| A | EA 201792214 A1 (АРАКСИС ФАРМА ЛЛК) 2018-01-31 примеры 1-28, формула | 1-19 |
| A | WO 2018119183 A3 (AMGEN INC.) 2018-06-28 с.70-74, 86-87, пример 38 | 1-19 |
| A | RU 2004135392 A (ДЖЕНЕЛЭБС ТЕКНОЛОДЖИЗ, ИНК.) 2005-06-27 с.3-4, формула | 1-19 |
| A | WO 2009038057 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. и др.) 2009-03-26 с.41-44, формула | 1-19 |

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

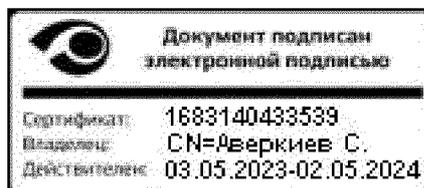
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 14 февраля 2024 (14.02.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев